



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

9 2 8 1

BUENOS AIRES, 17 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007924-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto REDUSTEROL / SIMVASTATINA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, autorizado por el Certificado N° 42.492.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 181 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

ESV
✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9 2 8 W

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 100 a 119, fojas 120 a 139, fojas 140 a 159, desglosándose fojas 100 a 119, para la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL / SIMVASTATINA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.492 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de

✓

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 9 2 8 7


Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007924-16-0

DISPOSICIÓN Nº

mel

9 2 8 7


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESN

PROYECTO DE PROSPECTO

9 2 8 7



REDUSTEROL
SIMVASTATINA

1 7 AGO 2016

Comprimidos recubiertos 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Simvastatina	5,000 mg
Lactosa	40,000 mg
Celulosa Microcristalina	35,220 mg
Povidona	5,000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	1,000 mg
Ácido Ascórbico	1,500 mg
Butilhidroxianisol	0,030 mg
Crospovidona	10,000 mg
Laurilsulfato de Sodio	0,750 mg
Estearato de Magnesio	1,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,700 mg
Propilenglicol	0,300 mg
Opadry Blanco	2,510 mg
Glicerina	0,420 mg
Laca Aluminica red 40	0,070 mg

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina	10,000 mg
Lactosa	80,000 mg
Celulosa Microcristalina	70,440 mg
Povidona	10,000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	2,000 mg
Ácido Ascórbico	3,000 mg
Butilhidroxianisol	0,060 mg
Crospovidona	20,000 mg
Laurilsulfato de Sodio	1,500 mg
Estearato de Magnesio	3,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,400 mg
Propilenglicol	0,600 mg
Opadry Blanco	5,020 mg
Glicerina	0,840 mg
Laca Aluminica red 40	0,140 mg

ESV

MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Cc Director Técnico
Mat. N.º 11748 Mat. Prov. 20249
D.N.T. 18 888 014

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

9 2 8 71



Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Simvastatina	20,000 mg
Lactosa	160,000 mg
Celulosa Microcristalina	140,880 mg
Povidona	20,000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	4,000 mg
Ácido Ascórbico	6,000 mg
Butilhidroxianisol	0,120 mg
Crospovidona	40,000 mg
Laurilsulfato de Sodio	3,000 mg
Estearato de Magnesio	6,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,900 mg
Propilenglicol	1,100 mg
Opadry Blanco	10,040 mg
Glicerina	1,680 mg
Laca Aluminica red 40	0,280 mg

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Simvastatina	40,000 mg
Celulosa Microcristalina	60,000 mg
Ácido Ascórbico	12,000 mg
Anhídrido Silicio Coloidal	12,000 mg
Almidon de Maíz	315,000 mg
Estearato de Magnesio	6,000 mg
Butilhidroxianisol	0,240 mg
Ácido Cítrico	6,000 mg
Lactosa Monohidrato c.s.p.	600,000 mg
Glicerina	6,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,000 mg
Bióxido de Titanio	3,600 mg
Punzo 4 R	128,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipocolesterolemiantes (inhibidor de HMG CoA reductasa).

CÓDIGO ATC: C10AA01

FARMACOLOGÍA:

Simvastatina es un agente reductor del colesterol que deriva sintéticamente de un producto de la fermentación del *Aspergillus Tenus*. Después de la ingestión oral, Simvastatina, que es una lactona inactiva, es hidrolizada a su correspondiente forma hidroxilada la que a su vez es inhibidora de la 3 hidroxil - 3 metil - glutaril - coenzima A (HMG CoA) reductasa. Esta

ESV

MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

enzima cataliza la conversión de HMG CoA a mevalonato que es el paso limitante de la síntesis de colesterol por el hígado.

Simvastatina produce una reducción de los niveles elevados de colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. Simvastatina eleva el colesterol HDL y por lo tanto disminuye las proporciones LDL/HDL y colesterol total/HDL.

Reduce los niveles elevados de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia combinada e hipertrigliceridemia, cuando la hipercolesterolemia es la anomalía de mayor preocupación.

FARMACOCINÉTICA:

La forma activa de la simvastatina es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato. Debido a que la conversión de HMG-CoA a mevalonato es un paso precoz en la biosíntesis del colesterol, no es de esperar que la terapia con simvastatina cause una acumulación de esteroides potencialmente tóxicos. Además, la HMG-CoA es también rápidamente metabolizada nuevamente a acetyl-CoA, la que participa en muchos procesos biosintéticos del organismo.

En estudios con animales, luego de una dosis oral, simvastatina tuvo una alta selectividad por el hígado donde alcanzó concentraciones sustancialmente más altas que en los tejidos no específicos. Simvastatina es sometido a una gran extracción de primer paso en el hígado, el principal sitio de acción, con la subsiguiente excreción de droga en la bilis. Se ha hallado que la exposición sistémica de la forma activa de simvastatina en el hombre es menor del 5 % de la dosis oral. De ésta, el 95 % circula unida a las proteínas plasmáticas humanas.

INDICACIONES:

La terapia con medicamentos que alteran los lípidos está indicada como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol y otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. En pacientes con enfermedad cardíaca coronaria (ECC) o con alto riesgo de enfermedad coronaria, el tratamiento con simvastatina se puede iniciar simultáneamente con la dieta.

Sus usos incluyen:

ESV

9287



1. Reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y eventos cardiovasculares:

En pacientes con alto riesgo de eventos coronarios debido a enfermedad coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, antecedentes de enfermedad cerebro vascular, accidente cerebro vascular u otro, simvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total al reducir la mortalidad por enfermedad coronaria.
- Reducir el riesgo de infarto no fatal del miocardio y accidente cerebro vascular.
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

2. Hiperlipidemia:

Simvastatina está indicada para:

- Reducir el colesterol total elevado (C-total), las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), la apolipoproteína B (Apo B) y los triglicéridos (TG), y aumentar el colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hiperlipidemia primaria (Fredrickson tipos IIa, familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta (Fredrickson tipo IIb).
- Reducir los niveles elevados de TG en pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
- Reducir los niveles elevados de TG y VLDL-C en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia de Fredrickson tipo III).
- Reducir el C-total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no están disponibles.

3. Pacientes adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH):

Simvastatina está indicada como adyuvante de la dieta para reducir el C-total, LDL-C y Apo B en adolescentes de ambos sexos, que haya pasado al menos un año después de la menarquia, que tengan entre 10 y 17 años de edad, con HeFH, y si después de un tratamiento dietario adecuado los siguientes hallazgos están presentes:

- El colesterol LDL sigue ≥ 190 mg/dl o
- El colesterol LDL sigue ≥ 160 mg/dl y hay una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura o
- Dos o más factores de riesgo de ECV están presentes en el paciente adolescente.

ESV

9287



El objetivo mínimo de tratamiento en pacientes pediátricos y adolescentes es lograr un promedio de C-LDL <130 mg/dl. La edad óptima a la cual iniciar el tratamiento hipolipemiante para reducir el riesgo de ECV sintomática a la edad adulta no ha sido determinada.

Limitaciones de uso:

Simvastatina no se ha estudiado en condiciones donde la mayor anomalía es la elevación de los quilomicrones (es decir, hiperlipidemia de Fredrickson tipos I y V).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El rango de dosis habitual es de 5 a 40 mg/día.


- En pacientes con cardiopatía coronaria o con alto riesgo de cardiopatía coronaria, simvastatina puede iniciarse simultáneamente con la dieta. La dosificación inicial usual recomendada es de 10 o 20 mg una vez al día por la noche.
- Para los pacientes con alto riesgo de un evento coronario debido a cardiopatía coronaria diagnosticada, diabetes, enfermedad vascular periférica, antecedentes de enfermedad cerebro vascular o derrame cerebral, la dosis inicial recomendada es 40 mg/día.

Se deben realizar determinaciones de lípidos después de 4 semanas de iniciado el tratamiento y luego periódicamente.

Restricción de la dosis a 80 mg:

- Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de 80 mg de simvastatina debe restringirse a los pacientes que han estado tomando 80 mg de simvastatina en forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.
- Los pacientes que toleran bien la dosis de 80 mg de simvastatina y que necesitan iniciar tratamiento con un fármaco que interacciona y está contraindicado o que se asocia con una limitación de la dosis de simvastatina, deben recibir una alternativa de estatina con un menor potencial de interacción farmacológica.
- Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiólisis, asociado con la dosis de 80 mg de simvastatina, los pacientes que no pueden alcanzar su meta de LDL-C utilizando la dosis de 40 mg de simvastatina no deben ajustarse a la dosis de 80 mg, sino que se debe

NSJ


MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.688.018


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

9287



administrar una alternativa en el tratamiento para reducir LDL-C que proporcione una mayor reducción del mismo.

Coadministración con otras drogas:

- En pacientes que toman verapamilo o diltiazem la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg/día.
- En pacientes que toman amiodarona, amlodipina o ranolazina la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:

La dosis recomendada es 40 mg/día por la noche. En estos pacientes simvastatina debe ser utilizada como un complemento a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no están disponibles.

Adolescentes (10-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota:

La dosificación inicial usual recomendada es 10 mg una vez al día por la noche. El intervalo de dosis recomendado es de 10 a 40 mg/día, la dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con la meta recomendada del tratamiento. Los ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a que simvastatina no sufre excreción renal significativa, la modificación de la dosis no debería ser necesaria en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra simvastatina a pacientes con insuficiencia renal grave, este tipo de pacientes debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg/día y vigilancia estricta.

Pacientes chinos que toman productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis \geq 1 g/día) u otros productos que contengan niacina:

Debido a un mayor riesgo de miopatía en pacientes chinos que toman simvastatina 40 mg coadministrado con modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis \geq 1 g/día) u otros productos que contengan niacina, se debe tener precaución y en estos casos las dosis de simvastatina no deben ser superiores a los 20 mg/día.

Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir 80 mg de simvastatina coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis \geq 1 g/día) u otros productos que contengan niacina.

ESV



La causa del aumento del riesgo de miopatía no se conoce. También se desconoce si el riesgo de miopatía con la coadministración de simvastatina con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis \geq 1 g/día) u otros productos que contengan niacina observado en los pacientes chinos se aplica a otros pacientes asiáticos.

CONTRAINDICACIONES:

- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa de VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona.

- La administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

- Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas.

- Mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y los derivados del colesterol o el mismo colesterol son esenciales para el desarrollo del feto. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, simvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre los resultados del tratamiento a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. No hay estudios adecuados y bien controlados de uso con simvastatina durante el embarazo, sin embargo, en casos raros se han observado anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En estudios en ratas y conejos en reproducción animal, la simvastatina no reveló ninguna evidencia de teratogenicidad. Simvastatina se debe administrar a mujeres en edad fértil sólo cuando los pacientes tengan muy poca probabilidad de concebir. Si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, simvastatina debe suspenderse de inmediato y la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

- Lactancia. No se sabe si la simvastatina se excreta en la leche humana, sin embargo, una pequeña cantidad de otro fármaco de esta clase sí pasa a la leche materna. Debido a que las estatinas tienen el potencial de

ESV

cef
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Polliota
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11745 Mat. Prov. 20249
C.N.I. 19.888.918

M
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

9 287



reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que requieren tratamiento con simvastatina no deben amamantar a sus bebés.

ADVERTENCIAS:

Miopatía / rabdomiólisis:

Simvastatina causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular y valores de creatina quinasa (CPK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN).

La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y la cual se ha producido raramente.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad de las estatinas en el plasma. Los factores predisponentes a la miopatía incluyen la edad avanzada (≥ 65 años), el sexo femenino, el hipotiroidismo no controlado, y la insuficiencia renal.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, está relacionado con la dosis.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes tratados con dosis de simvastatina de 80 mg en comparación con otras terapias con estatinas con similar o mayor eficacia para reducir el LDL-C y en comparación con las dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina debe utilizarse sólo en pacientes que han estado tomando 80 mg de simvastatina en forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. Sin embargo, si un paciente que tolera bien la dosis de 80 mg de simvastatina necesita iniciar tratamiento con un fármaco que interacciona y está contraindicado o que se asocia con una limitación de la dosis de simvastatina, deben recibir una alternativa de estatina con un menor potencial de interacción farmacológica.

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, e informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. Si se presentaran síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es elevada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas

ESV

5 2 8 1



musculares y la CPK aumentada se resuelven cuando se interrumpe el tratamiento con prontitud.

En pacientes que inician tratamiento con simvastatina o cuya dosis se aumenta debe considerarse la realización de determinaciones periódicas de CPK, pero no hay garantía de que esa vigilancia evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina presentaban complicaciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal, por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estrecha. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse si los niveles de CPK son marcadamente elevados o se diagnostica o sospecha miopatía.

La terapia con simvastatina también se debería suspender temporalmente en pacientes que presenten una enfermedad aguda o grave que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como por ejemplo: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos severos, endocrinológicos o electrolíticos, o epilepsia no controlada.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.


Interacciones con otros medicamentos que potencian el riesgo de miopatía:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con altos niveles de actividad de las estatinas en el plasma. La simvastatina es metabolizada por la isoforma 3A4 del citocromo P450. Ciertos medicamentos que inhiben esta vía metabólica pueden elevar los niveles plasmáticos de simvastatina y pueden aumentar el riesgo de miopatía.

Estos medicamentos incluyen: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, antibióticos macrólidos como eritromicina y claritromicina, antibióticos cetólidos como telitromicina, inhibidores de la proteasa, nefazodona o grandes cantidades de jugo de pomelo. Por este motivo, la combinación de estos fármacos con simvastatina está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Los estudios *in vitro* han demostrado un potencial del voriconazol de inhibir el metabolismo de la simvastatina. Si el voriconazol debiera

ESV


MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nec. 11746 Mat. Prov. 20249
D.N.J. 16.558 018


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

utilizarse concomitantemente con simvastatina puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina para reducir el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

El uso combinado de simvastatina con gemfibrozil, ciclosporina o danazol está contraindicado.

Se debe tener precaución cuando se prescriba otros fibratos con simvastatina, ya que estos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos, y el riesgo aumenta cuando se administran conjuntamente.

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, cuando simvastatina fue coadministrada con colchicina, por este motivo se debe tener precaución cuando se prescriba simvastatina con colchicina.

Los beneficios del uso combinado de simvastatina con los siguientes medicamentos deben ser cuidadosamente sopesados frente a los riesgos potenciales de esta combinación: otros fármacos reductores de lípidos (otros fibratos o ≥ 1 g/día de niacina), amiodarona, verapamilo, diltiazem, amlodipina, o ranolazina.

Han sido observados casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con simvastatina coadministrado con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis ≥ 1 g/día) u otros productos que contengan niacina. Estos efectos se observaron en pacientes chinos. Por este motivo, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con simvastatina en dosis superiores a 20 mg/día si se coadministra con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis ≥ 1 g/día) u otros productos que contengan niacina. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir 80 mg de simvastatina coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis ≥ 1 g/día) u otros productos que contengan niacina. Se desconoce si el riesgo de miopatía con la coadministración de simvastatina con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis ≥ 1 g/día) u otros productos que contengan niacina observado en los pacientes chinos se aplica a otros pacientes asiáticos.

Las recomendaciones para la prescripción de agentes que interactúan se resumen en la siguiente tabla:

Agentes que interactúan	Recomendaciones de prescripción
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina	Contraindicados

ESV



Inhibidores de la proteasa de VIH Nefazodona Gemfibrozil Ciclosporina Danazol	
Verapamilo Diltiazem	No exceder los 10 mg/día
Amiodarona Amlodipina Ranolazina	No exceder los 20 mg/día
Jugo de pomelo	Evitar consumir

Disfunción hepática:

En estudios clínicos se observaron aumentos persistentes (a más de 3 veces el LSN) de las transaminasas séricas en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron simvastatina. Cuando el tratamiento farmacológico se interrumpía o suspendía en estos pacientes, los niveles de transaminasas descendían lentamente hasta los niveles previos al tratamiento.

Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Tampoco hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes de iniciar el tratamiento, y después cuando esté clínicamente indicado.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que tomaban estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurriera una lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con simvastatina, se debe interrumpir la terapia inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa de dicho cuadro no debe reiniciarse el tratamiento con simvastatina. Se debe tener en cuenta que la enzima ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CPK puede indicar miopatía.

El medicamento debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o las elevaciones inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de simvastatina.

Al igual que con otros agentes hipolipemiantes, elevaciones moderadas (menos de 3 veces LSN) de las transaminasas séricas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tras el

ESV

ef
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.558 018

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

inicio del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no estuvieron acompañados por síntomas y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Función endocrina:

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida simvastatina.

PRECAUCIONES:

Interacciones:

Inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina o danazol:

Simvastatina, como varios otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es un sustrato de CYP3A4. La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad CYP3A4, por lo tanto no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4. El aumento de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, particularmente con dosis altas de simvastatina. El uso concomitante de drogas con un potente efecto inhibidor de CYP3A4 está contraindicado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse por el tiempo que dure dicho tratamiento.

Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha demostrado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomos hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente la concentración plasmática de simvastatina. Se recomienda el ajuste de la dosis de simvastatina durante el uso concomitante de voriconazol y simvastatina para reducir el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

Ciclosporina o Danazol: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina o danazol. Por lo tanto, el uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado.

Fármacos reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos:

Gemfibrozil: está contraindicada su administración con simvastatina.

Otros fibratos: Se debe tener precaución cuando se prescriban con simvastatina.

ESV

9 2 8 11



Amiodarona, ranolazina, o antagonistas del calcio:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiólisis, aumenta con la administración concomitante de amiodarona, ranolazina, o antagonistas del calcio, como verapamilo, diltiazem o amlodipina.

Niacina:

Casos de miopatía/rabiomiólisis han sido observados cuando simvastatina fue coadministrada con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis ≥ 1 g/día) u otros productos que contengan niacina. En particular, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con dosis de simvastatina superiores a 20 mg/día coadministradas con productos modificadores de lípidos que contienen niacina u otros productos que contengan niacina. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir 80 mg de simvastatina coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina u otros productos que contengan niacina.

Digoxina:

En un estudio, la administración concomitante de digoxina con simvastatina dio lugar a una ligera elevación en las concentraciones de digoxina en plasma. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente cuando se inicia el tratamiento con simvastatina.

Anticoagulantes cumarínicos:

En estudios clínicos, dosis de simvastatina entre 20-40 mg/día potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos aumentando el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR). Con otras estatinas, se han reportado sangrado clínicamente evidente y/o aumento del tiempo de protrombina en algunos pacientes que tomaban concomitantemente anticoagulantes cumarínicos.

En estos pacientes, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de comenzar el tratamiento con simvastatina y con una frecuencia suficiente al principio del tratamiento para asegurarse que no aparezca ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que el tiempo de protrombina sea estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos.

Si la dosis de simvastatina se cambiase o se suspendiera el mismo procedimiento se debe repetir. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no tomaban anticoagulantes.

ESV

Colchicina:

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, cuando se coadministraron simvastatina con colchicina. Por este motivo se debe tener precaución cuando se prescriba simvastatina con colchicina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Estudios de reproducción animal con simvastatina en ratas y conejos no mostraron evidencia de teratogenicidad.

Existen pocos reportes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina o a otra estatina estructuralmente relacionada, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, muertes fetales y mortinatos no fue superior a la esperada en la población general. Sin embargo, el estudio sólo fue capaz de excluir un riesgo de 3 a 4 veces mayor de anomalías congénitas sobre la tasa basal. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando el embarazo fue identificado.

La simvastatina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis (25 y 10 mg/kg/día, respectivamente) equivalentes a tres veces la dosis humana basada en mg/m^2 de superficie corporal. Sin embargo, en estudios con otras estatinas estructuralmente relacionadas se observaron malformaciones esqueléticas en ratas y ratones.

Embarazo:

Categoría X de la FDA

Simvastatina está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Los fármacos hipolipemiantes no ofrecen ningún beneficio durante el embarazo, ya que los derivados del colesterol y el colesterol son necesarios para el desarrollo normal del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto en resultados a largo plazo de la terapia de la hipercolesterolemia primaria.

No hay estudios adecuados y bien controlados de uso con simvastatina durante el embarazo, sin embargo, hay informes aislados de anomalías congénitas en los bebés expuestos a las estatinas en el útero.

El colesterol y triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y los derivados del colesterol y el colesterol son esenciales para el desarrollo del feto.

ESV

Debido a que las estatinas disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, simvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Si se utilizara simvastatina durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto.

En las mujeres en edad fértil, que requieren tratamiento con simvastatina por un trastorno de los lípidos, se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz. Para las mujeres que intentan concebir, debe ser considerada la interrupción del tratamiento con simvastatina. Si se produce un embarazo, simvastatina debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia:

No se sabe si la simvastatina se excreta en la leche humana. Debido a que una pequeña cantidad de otros fármacos de esta clase se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que toman simvastatina no deben amamantar a sus bebés.

Teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre debe decidirse si se suspende la lactancia o la droga.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia de la simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado. Los pacientes tratados con simvastatina presentaron un perfil de reacciones adversas similar al de los pacientes tratados con placebo.

No se han estudiado dosis superiores a 40 mg en esta población.

En este estudio controlado limitado, no hubo un efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes tanto varones como mujeres, ni en la duración del ciclo menstrual en las niñas.

Mientras reciban tratamiento con simvastatina, los adolescentes deberían recibir asesoramiento sobre métodos anticonceptivos apropiados.

Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años de edad, ni en niñas que no hubieran tenido su menarca.

ESV

Uso geriátrico:

En estudios clínicos no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Debido a que la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor predisponente a la miopatía, simvastatina debe ser prescrito con precaución en los ancianos.

Insuficiencia renal:

Se debe tener precaución cuando se administra simvastatina a pacientes con insuficiencia renal grave. (Ver "Dosificación y forma de administración")

Insuficiencia hepática:

Simvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas. (Ver "Contraindicaciones" y "Advertencias")

REACCIONES SECUNDARIAS:

En estudios clínicos controlados previos a la comercialización y sus extensiones abiertas (2.423 pacientes con una duración mediana de seguimiento de aproximadamente 18 meses), el 1,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que motivaron la suspensión del tratamiento fueron: trastornos gastrointestinales (0,5%), mialgia (0,1%) y artralgia (0,1%). La mayor frecuencia de reacciones adversas (incidencia $\geq 5\%$) en ensayos clínicos controlados con simvastatina fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (9,0%), cefalea (7,4%), dolor abdominal (7,3%), constipación (6,6%) y náuseas (5,4 %).

En un estudio clínico que incluyó a 4.444 pacientes tratados con 20-40 mg/ día de simvastatina (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) durante una mediana de 5,4 años, los efectos adversos notificados en $\geq 2\%$ de los pacientes y en un porcentaje mayor que el placebo se muestran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas	% Simvastatina (N=2221)	% Placebo (N=2223)
Generales		
Edema / sudoración	2,7	2,3
Dolor abdominal	5,9	5,8
Sistema cardiovascular		

ESV



Fibrilación auricular	5,7	5,1
Sistema gastrointestinal		
Constipación	2,2	1,6
Gastritis	4,9	3,9
Trastornos endocrinológicos		
Diabetes mellitus	4,2	3,6
Trastornos músculo-esqueléticos		
Mialgia	3,7	3,2
Sistema nervioso/trastornos psiquiátricos		
Cefalea	2,5	2,1
Insomnio	4,0	3,8
Vértigo	4,5	4,2
Sistema respiratorio		
Bronquitis	6,6	6,3
Sinusitis	2,3	1,8
Trastornos de la piel y anexos		
Eczema	4,5	3,0
Sistema urogenital		
Infección del tracto urinario	3,2	3,1

En un estudio clínico en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que fueron tratados con simvastatina la incidencia de miopatía (definida como la debilidad muscular inexplicable o dolor con una CPK > 10 veces el límite superior de lo normal [LSN]) en pacientes tratados con 80 mg/día fue de aproximadamente 0,9% frente al 0,02% para los pacientes tratados con 20 mg/día. La incidencia de rabdomiólisis (definida como miopatía con una CK > 40 veces el LSN) en pacientes tratados con 80 mg/día fue de aproximadamente 0,4% en comparación con 0% de los pacientes tratados con 20 mg/día. La incidencia de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, fue más alto durante el primer año y luego se redujo considerablemente durante los años de tratamiento posterior. En este ensayo, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

Otras reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos fueron: diarrea, erupción cutánea, dispepsia, flatulencia, y astenia.

Pruebas de laboratorio:

Se ha observado un marcado aumento persistente de las transaminasas hepáticas. Han sido reportados aumentos de la fosfatasa alcalina y la γ -glutamil transpeptidasa también. Alrededor del 5% de los pacientes tuvieron elevaciones de los niveles de CPK de 3 o más veces el valor

ESV

normal en una o más ocasiones. Esto es atribuible a la fracción no cardíaca de la CPK.

Pacientes adolescentes (edades entre 10 y 17 años):

En un estudio clínico controlado en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n = 175) tratados con placebo o simvastatina (10-40 mg al día), las reacciones adversas más comunes observadas en ambos grupos fueron infección de las vía aérea respiratoria superior, dolor de cabeza, dolor abdominal y náuseas.

Experiencia post-comercialización:

Debido a que las reacciones a continuación son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la simvastatina: alopecia, prurito, cambios en la piel (por ejemplo, nódulos, decoloración, sequedad de piel/mucosas, cambios en las uñas/pelo), mareos, calambres musculares, mialgia, pancreatitis, parestesia, neuropatía periférica, vómitos, anemia, disfunción eréctil, enfermedad pulmonar intersticial, rabdomiólisis, hepatitis/ictericia, insuficiencia hepática fatal y no fatal, y depresión.

Raramente se ha informado un aparente síndrome de hipersensibilidad que ha incluido algunas de las siguientes características: anafilaxis, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positivo, aumento de velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, enrojecimiento, malestar general, disnea, necrólisis epidérmica tóxica, y eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Ha habido raros reportes post-comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los síntomas son generalmente no graves y reversibles con la suspensión de estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a 1 año) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Se han reportado con frecuencia no conocida casos de miopatía necrotizante inmunomediada.

ESN

9 2 8 77



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ratones se ha observado una letalidad significativa después de una dosis de 9 g/m². No hubo evidencia de letalidad en ratas o perros con dosis de 30 y 100 g/m² respectivamente.

Han sido reportados unos pocos casos de sobredosis con simvastatina, la máxima dosis ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. En caso de una sobredosis se deben tomar medidas de apoyo.

En la actualidad no se conoce si simvastatina y sus metabolitos son dializables en el hombre.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

PRESENTACIÓN:

ESV

ef
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.888.016

M
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



Redusterol 5 mg : envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 250 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Redusterol 10 mg : envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 250 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Redusterol 20 mg : envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 250 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Redusterol 40 mg : envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 250 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR. 42.492

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ESV

ef
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.999 016

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastanorra
APODERADA