



"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°

13541

BUENOS AIRES, 13 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014949-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEMISTATIN / SIMVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 50.251.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

SP



"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°

13541

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEMISTATIN / SIMVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 50.251 y Disposición N° 2331/02, propiedad de la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 36, 49 a 52 y 65 a 68, para los rótulos, de



"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°

13541

fojas 37 a 48, 53 a 64 y 69 a 80, para los prospectos y de fojas 93 a 113, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2331/02 los rótulos autorizados por las fojas 33 a 36, los prospectos autorizados por las fojas 37 a 48 y la información para el paciente autorizada por las fojas 93 a 99, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.251 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014949-16-0

DISPOSICIÓN N°

J/s

13541


Dr. ROBERTO LEDE
Administrador Nacional
ANMAT



"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.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**13541** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.251 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GEMISTATIN / SIMVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2331/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005439-00-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2072/06.	Rótulos de fs. 33 a 36, 49 a 52 y 65 a 68, corresponde desglosar de fs. 33 a 36. Prospectos de fs. 37 a 48, 53 a 64 y 69 a 80, corresponde desglosar de fs. 37 a 48. Información para el paciente de fs. 93 a 113, corresponde desglosar de fs. 93 a 99.-



"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.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.251 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

13 DIC. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-014949-16-0

DISPOSICIÓN N°

13541

Jfs


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

PROYECTO DE ROTULO

GEMISTATIN 5[®]
SIMVASTATINA 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lote N°:

Vencimiento:



1354
13 DIC. 2016

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	5,00 mg
Celulosa microcristalina	123,00mg
Almidòn glicolato sodico.....	4,50 mg
Almidon pregelatinizado.....	16,00 mg
Anh. silicico coloidal.....	0,75 mg
E. ato de magnesio.....	1,50 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa.....	3,00 mg
Talco.....	4,00 mg
Dióxido de titanio.....	1,80 mg
Isopropanol.....	25,00 mg
Diclorometano.....	50,00 mg
Azul brillante.....	0,12 mg

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos. (*)

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar entre 2º y 30ºC.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÈDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÈDICA.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÈDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL M.S. Y A.S.
CERTIFICADO N° 50.251**

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

Resolucion N° 223 / 96

Av. 2da. Rivadavia 23.333 /35 - (B1714GJI) - Ituzaingò - Pcia. de Bs. As. - Argentina.

Dirección Tècnica: Liliana B. Aznar - Farmacèutica

Elaborado en: Galicia 2652 /64/66 - C.A.B.A. - Juan A.Garcia 5420 - C.A.B.A

(*) El texto de este rótulo se repite en las presentaciones correspondientes a 20 , 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres ultimas presentaciones para **USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Geminis Farmacèutica S.A.



PROYECTO DE ROTULO

**GEMISTATIN 10®
SIMVASTATINA 10 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

13541

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lote N°:

Vencimiento:

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	86,220 mg
Agua destilada	15,000 mg
Butilhidroxianisof.....	0,026 mg
Dioxido de silicio coloidal.....	2,500 mg
Estearato de magnesio.....	2,000 mg
A nítrico.....	1,700 mg
Croscarmelosa sódica.....	20,000 mg
Acido ascórbico.....	3,500 mg
Lactosa monohidrato.....	125,000 mg
PVP K 30.....	0,750 mg
Alcohol etílico.....	15,000 mg
Cloruro de metileno.....	50,000 mg
Alcohol isopropílico.....	25,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15.....	3,000 mg
Dioxido de titanio	1,800 mg
Talco.....	4,000 mg
Polietilenglicol 6000	1,000 mg

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos. (*)

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar entre 2º y 30ºC.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÈDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÈDICA.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

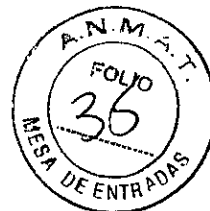
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÈDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL M.S. Y A.S.
CERTIFICADO N° 50.251**

**GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
Resolucion N° 223 / 96
Avda. 2da. Rivadavia 23.333 /35 - (B1714GJ) - Ituzaingò - Pcia. de Bs. As. - Argentina.
Dirección Técnica: Liliana B. Aznar - Farmacèutica
Elaborado en: Galicia 2652 /64/66 - C.A.B.A. - Juan A.Garcia 5420 - C.A.B.A**

(*) El texto de este rótulo se repite en las presentaciones correspondientes a 20 , 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones para **USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacèutica S.A.



PROYECTO DE ROTULO

**GEMISTATIN 20®
SIMVASTATINA 20 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

13541

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lote N°:

Vencimiento:

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	20,000 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	84,930 mg
Agua destilada	25,400 mg
Butilhidroxianisol.....	0,052 mg
Dioxido de silicio coloidal.....	6,240 mg
Estearato de magnesio.....	2,080 mg
Ácido fólico.....	3,400 mg
Croscarmelosa sódica.....	21,050 mg
Acido ascórbico.....	7,000 mg
Lactosa monohidrato.....	120,480 mg
PVP K 30.....	1,270 mg
Alcohol etílico.....	25,400 mg
Cloruro de metileno.....	81,280 mg
Alcohol isopropílico.....	37,480 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15.....	4,520 mg
Dioxido de titanio	1,200 mg
Talco.....	0,400 mg
Polietilenglicol 6000	1,500 mg
Rojo Punzò 4R laca aluminica 20-30%..	0,640 mg

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos. (*)

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar entre 2° y 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÈDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÈDICA.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÈDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL M.S. Y A.S.
CERTIFICADO N° 50.251**

**GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
Resolucion N° 223 / 96**

**Avda. 2da. Rivadavia 23.333 /35 - (B1714GII) - Ituzaingò - Pcia. de Bs. As. - Argentina.
Dirección Técnica: Liliana B. Aznar - Farmacèutica
Elaborado en: Galicia 2652 /64/66 - C.A.B.A. - Juan A.García 5420 - C.A.B.A**

(*) El texto de este rótulo se repite en las presentaciones correspondientes a 20 , 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones para **USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**


Firma Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Geminis Farmacèutica S.A.



PROYECTO DE ROTULO

**GEMISTATIN 40®
SIMVASTATINA 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lote Nº:

Vencimiento:

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	40,00 mg
Celulosa microcristalina	300,00mg
Almidòn glicolato sodico.....	15,00 mg
Almidon pregelatinizado.....	50,00 mg
Anh silicico coloidal.....	2,00 mg
E. ato de magnesio.....	3,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3,00 mg
Talco.....	4,00 mg
Diòxido de titanio.....	1,80 mg
Isopropanol.....	25,00 mg
Diclorometano.....	50,00 mg
Amarillo de quinolina.....	0,12 mg

73549

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos. (*)

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION: Conservar entre 2º y 30ºC.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÈDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÈDICA.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÈDICO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL M.S. Y A.S.
CERTIFICADO Nº 50.251

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
Resolucion Nº 223 / 96

Avda. 2da. Rivadavia 23.333 /35 - (B1714GII) - Itzaingò - Pcia. de Bs. As. - Argentina.

Dirección Tècnica: Lilliana B. Aznar - Farmacèutica

Elaborado en: Galicia 2652 /64/66 - C.A.B.A. - Juan A.Garcia 5420 - C.A.B.A

(*) El texto de este rótulo se repite en las presentaciones correspondientes a 20 , 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones para **USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**

Lilliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Geminis Farmacèutica S.A.

13541

**GEMISTATIN®****SIMVASTATINA**

Comprimidos recubiertos 5, 10, 20 y 40 mg.
Industria Argentina - Venta bajo receta.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**GEMISTATIN 5:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	5,00 mg
Celulosa microcristalina.....	123,00 mg
Almidón pregelatinizado.....	16,00 mg
Almidón glicolato sódico.....	4,50 mg
Anh. silícico coloidal.....	0,75 mg
Estearato de magnesio.....	1,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3,00 mg
Talco.....	4,00 mg
Dióxido de titanio.....	1,80 mg
Isopropanol.....	25,00 mg
Diclorometano.....	50,00 mg
Azul brillante.....	0,12 mg

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**GEMISTATIN 40:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	40,00 mg
Celulosa microcristalina.....	300,00 mg
Almidón pregelatinizado.....	50,00 mg
Almidón glicolato sódico.....	15,00 mg
Anh. silícico coloidal.....	2,00 mg
Estearato de magnesio.....	3,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3,00 mg
Talco.....	4,00 mg
Dióxido de titanio.....	1,80 mg
Isopropanol.....	25,00 mg
Diclorometano.....	50,00 mg
Amarillo de quinolina	0,12 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:****GEMISTATIN 10:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	86,220 mg
Agua destilada	15,000 mg
Butilhidroxianisol.....	0,026 mg
Dioxido de silicio coloidal.....	2,500 mg
Estearato de magnesio.....	2,000 mg
Acido cítrico.....	1,700 mg
Croscaramelosa sódica.....	20,000 mg
Acido ascórbico.....	3,500 mg
Lactosa monohidrato.....	125,000 mg
PVP K 30.....	0,750 mg
Alcohol etílico.....	15,000 mg
Cloruro de metileno.....	50,000 mg
Alcohol isopropílico.....	25,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15.....	3,000 mg
Dioxido de titanio	1,800 mg
Talco.....	4,000 mg
Polietilenglicol 6000	1,000 mg

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**GEMISTATIN 20:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	20,000 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	84,930 mg
Agua destilada	25,400 mg
Butilhidroxianisol.....	0,052 mg
Dioxido de silicio coloidal.....	6,240 mg
Estearato de magnesio.....	2,080 mg
Acido cítrico.....	3,400 mg
Croscaramelosa sódica.....	21,050 mg
Acido ascórbico.....	7,000 mg
Lactosa monohidrato.....	120,480 mg
PVP K 30.....	1,270 mg
Alcohol etílico.....	25,400 mg
Cloruro de metileno.....	81,280 mg
Alcohol isopropílico.....	37,480 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15.....	4,520 mg
Dioxido de titanio	1,200 mg
Talco.....	0,400 mg
Polietilenglicol 6000	1,500 mg
Rojo Punzò 4R. laca aluminica 20-30%..	0,640 mg

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

Hipocolesterolemiantes (inhibidores de HMG CoA reductasa).

13541



CÓDIGO ATC: C10AA01

DESCRIPCIÓN: Es un agente reductor del colesterol que deriva sintéticamente de la fermentación de *Aspergillus Terreus*. Después de la ingesta oral, Simvastatina, la cual es una lactona inactiva, es hidrolizada a su correspondiente forma B-hidroxiácida. Éste es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, el cual es un factor limitante de la biosíntesis 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.

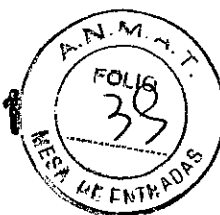
CLÍNICA FARMACOLÓGICA: La relación del colesterol de baja densidad lipoproteica (LDL) con la aterogénesis ha sido bien documentada en estudios clínicos y patológicos, como experimentos en animales. Estudios epidemiológicos han establecido que un alto colesterol LDL como un bajo HDL (alta densidad lipoproteica) ambos son factores de riesgo para enfermedades coronarias. En el Estudio de Supervivencia Escandinavo Simvastatina, el efecto de mejorar los niveles lipoproteicos con Simvastatina fue determinado en 4.444 pacientes con enfermedad coronaria (CHD) y colesterol total de base entre 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). Los pacientes fueron seguidos por 5 años. En este estudio al azar, doble ciego controlado con placebo, Simvastatina redujo significativamente el riesgo de mortalidad en un 30% en relación a placebo (11,5% vs. 8,2%). Simvastatina redujo la mortalidad CHD en un 42% (8,5 % vs. 5,0%) y el riesgo de tener un infarto de miocardio no fatal hospitalario en un 37% (19,6% vs. 12,9%). Más aun, Simvastatina redujo significativamente el riesgo de requerir procedimientos de revascularización de miocardio (by-pass o angioplastia) en un 37% (17,2% vs. 11,4%).

Simvastatina ha mostrado reducir tanto las concentraciones normales como elevadas de colesterol LDL. Éste se forma de la muy baja densidad lipoproteica (VLDL) y es catabolizado predominantemente por la alta afinidad del receptor de LDL. El mecanismo del efecto reductor de Simvastatina puede involucrar tanto la reducción de la concentración de colesterol VLDL como la inducción de la síntesis del receptor LDL llevando a una producción reducida y/o aumento del catabolismo del colesterol LDL. La apolipoproteína también cae sustancialmente durante el tratamiento con Simvastatina. Como cada partícula de LDL contiene una molécula de apolipoproteína B, y ya que esta pequeña apolipoproteína B se encuentra en otras lipoproteínas esto sugiere que Simvastatina no solo causa la pérdida de colesterol sino que reduce las concentraciones de partículas LDL circulantes. Además, Simvastatina reduce el colesterol VLDL y triglicéridos en plasma y puede producir aumentos de magnitud variable en el colesterol HDL.

FARMACOCINÉTICA: Simvastatina es una lactona que es hidrolizada in vivo al correspondiente B hidroxiácido, un potente inhibidor de HMG-CoA reductasa. Después de una dosis oral de Simvastatina C14 en un hombre, 13% de la dosis fue excretada con la orina y 60% en heces. La radioactividad total en las concentraciones de plasma hizo un pico a las 4 horas y declinó rápidamente a las 12 horas post-dosis. La absorción de Simvastatina de una dosis intravenosa en dos especies de animales estudiados, promedió alrededor de un 85% de las dosis por vía oral. En estudios realizados en animales, después de una dosis oral, Simvastatina logró concentraciones

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



significativamente más altas en el hígado que en otros tejidos. Simvastatina sufre efecto de primer paso hepático, con la subsiguiente excreción de equivalentes de droga en la bilis. Como consecuencia de la extensa extracción hepática de Simvastatina (se estima en > 60% en el hombre) la disponibilidad de la droga en la circulación es pobre. En un estudio de dosis oral en personas sanas, se estimó que un 5% de la dosis oral llega a la circulación como inhibidor activo. Tanto Simvastatina como su metabolito B-hidroxiácido están muy unidos a las proteínas en plasma en los humanos. Los mayores metabolitos activos de Simvastatina presentes en el plasma son B-hidroxiácido y sus derivados 6-hidroxi-metil y 6 exometilene. Las concentraciones pico en plasma de los activos y sus inhibidores se obtuvieron dentro de 1,3 a 2,4 horas post dosis.

ESTUDIOS CLÍNICOS: Simvastatina es altamente efectiva en reducir colesterol LDL y total en las diferentes formas de hipercolesterolemia y en hiperlipidemia mixta. Una marcada respuesta fue vista dentro de las 2 semanas y la respuesta máxima terapéutica ocurrió dentro de la 4° a 6° semana. En un estudio doble ciego comparado con placebo para medir la respuesta de la dosis, Simvastatina demostró reducir significativamente la proporción de colesterol total en plasma (TOTAL-C), colesterol LDL (LDL-C), colesterol total/colesterol HDL (TOTAL-C/HDL-C) y la proporción de colesterol LDL/colesterol HDL (LDL-C/HDL-C). Simvastatina también redujo los niveles de triglicéridos. Los resultados de un estudio de respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia son los siguientes:

Respuesta a dosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria (cambio en porcentaje desde el principio hasta 8 semanas después).

Tratamiento	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	LDL-C/HDL-C	Total-C/HDL-C	Trig.
Placebo	28	-3	-4	+2	-4	-3	+7
Simvastatina							
5 mg q.p.m.	28	-17	-24	+7	-27	-22	-10
10 mg q.p.m.	27	-24	-33	+9	-37	-29	-10
20 mg q.p.m.	26	-25	-33	+11	-36	-30	-19
40 mg q.p.m.	29	-28	-40	+12	-46	-36	-19

En un estudio de supervivencia con Simvastatina, el efecto de la terapia con Simvastatina sobre la mortalidad fue determinado en 4.444 pacientes con enfermedad cardíaca (CHD) y una base de colesterol total de 212-309 mg/dL.

En este estudio doble ciego con placebo, los pacientes fueron tratados con dieta y Simvastatina 20-40 mg/día (n=2221) o placebo (n=2223) por una duración de 5,4 años. A través del curso del estudio, el tratamiento con Simvastatina condujo a reducciones medias en colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos de 25%, 35% y 10% respectivamente y un aumento medio en colesterol HDL de 8%. Simvastatina redujo significativamente el riesgo de ser sometido a procedimientos de revascularización miocárdica (by-pass - angioplastia) en un 30%. En un estudio diseñado para evaluar los posibles efectos de Simvastatina sobre las hormonas reproductivas y las características de la esperma en los hombres con antecedentes de hipercolesterolemia hubo una pequeña disminución en el porcentaje de esperma vital y un pequeño aumento en el porcentaje medio de formas anormales, con estos cambios adquiriendo significancia estadística en la semana 14. Sin embargo no hubo ningún efecto en el número o concentración de esperma.

INDICACIONES: La terapia con medicamentos que modifiquen los lípidos deberían ser usados en adición a una dieta restrictiva en grasas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas.

Sus usos incluyen:

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.

Farm. L. Diana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

93541



- Reducir el riesgo de infarto no fatal de 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, cuando 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.

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 hipolipemiente 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 anormalidad es la elevación de los quilomicrones (es decir, hiperlipidemia de Fredrickson tipos I y V).

(*) Otros factores para enfermedad coronaria (CHD) incluyen: edad = 45 en los hombres y = 55 0 menopausia prematura sin reemplazo de estrógeno en las mujeres, hábito de fumar, hipertensión, HDL-C < 35 mg/dL (0.91 mmol/L) y diabetes mellitus.

Recomendaciones generales: Previo a la indicación de la terapia con Simvastatina, las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo: diabetes muy poco controlada, hipotiroidismo, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, alcoholismo) deberían ser excluidas y realizar un perfil de lípidos para medir TOTAL-C, LDL-C, HDL-C y triglicéridos (TG). La determinación de los lípidos debería realizarse en intervalos de no menos de 4 semanas y la dosis ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente a la terapia. Ya que el objetivo del tratamiento es bajar el nivel del colesterol LDL-C, se recomienda usar los niveles de este colesterol para controlar la respuesta del tratamiento. Solo si estos niveles no están disponibles, usar los niveles de Total-C para monitorear la terapia.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a algún componente de esta medicación.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de transaminasa séricas.

Farm. Diana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



- 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.
- Embarazo: mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas.
- Lactancia

ADVERTENCIAS:

Disfunción hepática: aumentos persistentes (más de 3 veces el límite máximo de lo normal) en las transaminasas séricas han ocurrido en el 1% de los pacientes que recibieron Simvastatina en ensayos clínicos. Se recomienda que las pruebas de función hepática sean desarrolladas antes del inicio del tratamiento, 6 y 12 semanas después de inicio de la terapia o aumento de la dosis, y periódicamente cuando esté indicado. Los pacientes que desarrollan aumento en los niveles de transaminasas deberían ser monitoreados para evaluar la función hepática secundaria para confirmar el hallazgo y ser continuados luego con frecuentes pruebas de la función hepática hasta que las anomalías retornen a lo normal. Simvastatina deberá ser usada con cierta precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedades hepáticas. Las enfermedades hepáticas activas o el aumento inexplicable de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Simvastatina.

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.

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

Sistema musculoso-esquelético: 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 raras veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad de las estatinas en el plasma. Los factores predisponentes para 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 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. Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es elevada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis,

Farm. María B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13549



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 musculares y la CPK aumentada se resuelven cuando se interrumpe el tratamiento con simvastatina. 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 rhabdomiólisis 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 rhabdomiólisis, como por ejemplo: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos severos, endocrinológicos o electrolíticos, o epilepsia no controlada. La terapia con Simvastatina debería ser interrumpida o discontinuada en cualquier paciente con una condición sugestiva de miopatía seria o que tenga un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de una alteración renal secundaria a rhabdomiólisis (por ejemplo: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desordenes severos metabólicos, endócrino y electrolíticos).

Se han reportado casos raros de miopatía necronizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necronizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Función endócrina: los inhibidores de la reductasa HMG-CoA interfieren con la síntesis del colesterol y como tal podrían teóricamente mitigar la producción esteroide gonadal y/o suprarrenal. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que Simvastatina no reduce la concentración de cortisona basal en plasma ni la concentración de testosterona en plasma. Los efectos de inhibidores de la reductasa HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número considerable. 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: General: antes de comenzar con una terapia con Simvastatina, se debería intentar controlar la hipercolesterolemia con una dieta adecuada, ejercicios y una reducción del peso en pacientes obesos, y tratar otros problemas médicos subyacentes. Hipercolesterolemia Homocigota familiar: Simvastatina es menos efectivo en pacientes con Hipercolesterolemia Homocigota familiar, posiblemente porque estos pacientes tienen pocos receptores LDL funcionales.

Los pacientes deberían reportar cualquier dolor muscular sin aparente justificación, sensibilidad, o debilidad, particularmente si está acompañada de fiebre o malestar.

(Ver advertencias)

DOSIS Y ADMINISTRACION: El paciente debería realizar una dieta baja en colesterol antes de recibir simvastatina y debería continuar durante el tratamiento con simvastatina.

La dosis de inicio recomendada es de 5-10 mg una vez al día por la noche.

El máximo de dosis recomendada es de 40 mg/día. Las dosis deberían ser individualizadas de acuerdo a los niveles de partida de LDL-C, la meta recomendada de la terapia y la respuesta del paciente.

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.



13541

Los pacientes que requieren bajar su colesterol LDL de 20% o más para llegar a la meta, deberían comenzar con 10 mg/día de Simvastatina. Una dosis de inicio de 5 mg/día debería considerarse para pacientes que requieren reducciones muy pequeñas y para los más mayores. Se deberían hacer ajustes cada 4 semanas o más. Se deben monitorear los niveles de colesterol periódicamente y se debería considerar la reducción de la dosis de Simvastatina si el colesterol cae significativamente por debajo del objetivo. Pacientes con enfermedades coronarias e hipercolesterolemia fueron tratados con una dosis de inicio de 20 mg de simvastatina o menos.

Recomendaciones generales: en los mayores, las reducciones máximas pueden ser adquiridas con dosis diarias de 20 mg de Simvastatina o menos.

Terapia concomitante: Simvastatina es efectiva sólo o cuando se usa concomitantemente con otros secuestradores de ácido biliar.

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.

-Uso concomitante contraindicado: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Como Simvastatina no sufre una excreción renal significativa, no es necesario realizar un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal suave o moderada. Sin embargo se debería tener precaución en casos de insuficiencia renal severa; estas pacientes deberían comenzar con dosis de 5 mg/día y ser monitoreados de cerca.

Insuficiencia hepática: Simvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa que puede incluir elevaciones persistentes o inexplicables de transaminasas hepáticas.

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 chinos que toman productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis 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 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 1 g/día) u otros productos que contengan niacina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



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 rhabdomiólisis, particularmente con dosis altas de simvastatina. El uso concomitante de drogas con un potente efecto inhibitor 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 (microsomas 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 rhabdomiólisis.

Ciclosporina o Danazol: El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis 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.

Amiodarona, ranolazina o antagonistas del calcio:

El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, aumenta con la administración concomitante de amiodarona, ranolazina, o antagonistas del calcio, como verapamilo, diltiazem o amlodipina. Pacientes que toman simvastatina y amiodarona simultáneamente, la dosis de simvastatina no debería superar los 20 mg/día.

Niacina: Casos de miopatía/rhabdomiólisis han sido observados cuando simvastatina fue coadministrada con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis 1 g/día). 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. 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.

Antipirina: Simvastatina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de antipirina. Sin embargo, como Simvastatina es metabolizado por el citocromo P-450 3A4, esto no impide una interacción con otras drogas metabolizadas por la misma isoforma.

Propranolol: en hombres sanos voluntarios, hubo una disminución significativa en Cmax pero ningún cambio en la AUC de simvastatina y de los inhibidores activos con la administración concomitante de dosis simple de Simvastatina y propranolol. **Digoxina:** la administración concomitante de una dosis simple de digoxina en humanos sanos que estén recibiendo Simvastatina resultó en un pequeño aumento (menos de 0.3 mg/mL) en las concentraciones de digoxina en plasma comparado con la administración de placebo y digoxina. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente cuando se inicia el tratamiento con simvastatina.

Anticoagulantes cumarínicos: en dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, Simvastatina 20—40 mg/día potenció el efecto de anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina aumentó de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los estudios realizados a los voluntarios y pacientes respectivamente. En pacientes anticoagulados con cumarínicos, 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

Farm. Juliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



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.

Otras interacciones: El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y que pueden aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 ml por día) es mínimo (aumento del 13% en el nivel en el plasma de la actividad inhibitoria de la reductasa HMGCoA, medido por el área bajo la curva de concentración-tiempo) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, cantidades muy altas (más de 1 litro diario) pueden aumentar significativamente el nivel plasmático de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA durante el tratamiento con simvastatina y deben ser evitadas.


Toxicidad: Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la Fertilidad: en un estudio de carcinogénesis durante 72 semanas con ratones a quienes se les administró dosis diarias de 25, 100 y 400 mg/kg, el cual resultó en niveles de droga plasmática aproximadamente 3, 15 y 33 veces más alto respectivamente que la concentración de droga en plasma en humanos después de dosis de 40 mg, se observó un incremento de la incidencia de carcinomas de hígado de hembras que recibieron dosis altas y en machos que recibieron dosis altas y medias. 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) 2 equivalentes a tres veces la dosis humana basada en mg/m 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 no fue teratogénico en ratas a dosis de 25 mg/kg/día o en conejos a dosis superiores a 10 mg/kg./día. Estas dosis resultan ser 6 veces en ratas y 4 veces en conejos la exposición humana basada en mg/m². Ha habido un reporte de malformación congénita en un bebe cuya madre había tomado otro inhibidor de la reductasa HMG-CoA con dextroanfetamina sulfato dentro del primer trimestre del embarazo.

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 de 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. 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


FARM. LILIANA B. AZNAR
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



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 la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: no se conoce si Simvastatina es excretada en la leche materna, pero debido a que otras drogas si son excretadas y por las reacciones adversas serias para el infante, las mujeres no deberían tomar Simvastatina durante la lactancia.

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.

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.

REACCIONES ADVERSAS: En los estudios clínicos previos al lanzamiento de mercado y sus extensiones (2.423 pacientes con un seguimiento de 18 meses de duración), 1,4% de los mismos debieron discontinuar el tratamiento debido a las experiencias adversas atribuibles a Simvastatina. Las reacciones adversas siempre han sido suaves y pasajeras. Simvastatina ha sido evaluada con respecto a sus reacciones adversas serias y por lo general ha sido bien tolerada. Los siguientes efectos han sido reportados con drogas de este tipo, pero no todos estos efectos han sido necesariamente asociados con la terapia con Simvastatina. 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 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 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 CPK > 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 alta 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.

Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida)

Esqueleto: mialgia, miopatía, rabdomiólisis, artralgias.

Neurológicos: disfunción de ciertos nervios craneales (incluyendo alteraciones en el gusto, dificultad en el movimiento extra-ocular), temblor, mareos, vértigo, pérdida de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, ansiedad, insomnio, depresión.

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Geminis Farmacéutica S.A.

13541



Reacciones de hipersensibilidad: un síndrome de aparente hipersensibilidad ha sido reportado, el cual ha incluido uno o más de los siguientes síntomas: anafilaxis, angioedema, polimialgia neumática, vasculitis, purpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, eosinofilia, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofrío, eritema multiforme, incluyendo síndrome Stevens Johnson.

Gastrointestinal: pancreatitis, hepatitis, incluyendo hepatitis crónica, ictericia colestática, raramente cirrosis, necrosis hepática fulminante, anorexia y vomito. Piel: alopecia. Una variedad en los cambios de la piel (nódulos, decoloración, sequedad de la piel, membranas mucosas, cambios en el pelo y uñas) han sido reportados.

Reproductivos: ginecomastia, pérdida de la libido, disfunción eréctil.

Ojos: progresión de cataratas, oftalmoplegia.

Anormalidades de laboratorio: transaminasas elevadas, fosfatasa alcalina, anomalías en la función tiroidea.

Pruebas de laboratorio: aumentos marcados persistentes de transaminasa sérica han sido notados. Alrededor del 5% de los pacientes tuvieron aumento en los niveles de fosfoquinasa creatina (CPK) de 3 o más veces el valor normal en una o más ocasiones.

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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

SOBREDOSIS: Letalidad significativa fue observada en ratas luego de una dosis oral de 9 g/m². Ninguna evidencia de letalidad fue observada en ratas o perros tratados con dosis de 30 y 100

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Gálmis Farmacéutica S.A.

1354



g/m2, respectivamente. Unos pocos casos de sobredosis con Simvastatina fueron reportados; ningún paciente tuvo algún síntoma específico, y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima tomada fue de 450 mg. No hay ningún tratamiento específico para casos de sobredosis que se pueda recomendar. La dialisibilidad de Simvastatina y sus metabolitos en el hombre no se conoce todavía.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN: Conservar en lugar seco al abrigo de la luz y la humedad a temperatura ambiente entre 2 y 30° C.

PRESENTACIÓN: GEMISTATIN 10 y GEMISTATIN 20, envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

GEMISTATIN 5 y GEMISTATIN 40, envases conteniendo 10, 20, y 30 comprimidos recubiertos.

GEMISTATIN 5, 10, 20 y 40 mg. en envases de 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso exclusivo en hospitales.

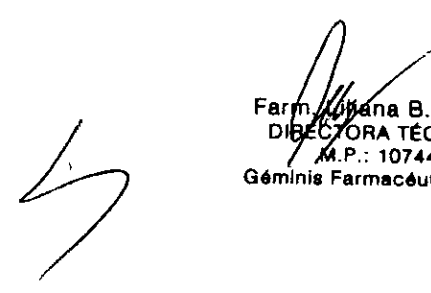
Este medicamento no puede repetirse sin mediar una nueva receta.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción social. Certificado N° 50.251

Última actualización, septiembre 2016.

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
Laboratorio de especialidades medicinales
2^{da} Rivadavia 23.333 / 35
CP B1714GJI -Ituzaingó - Pcia. Bs. As.
Tel/FAX: 54 (011)4458-3907/4623-5046/2150-6625
Dirección Técnica:- Liliana B. Aznar- Farmacéutico

Elaboradores : Galicia 2652. CABA / Juan Agustín García 5420. CABA


Firma: Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Geminis Farmacéutica S.A.

13541



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GEMISTATIN

SIMVASTATINA 5 mg, 10 mg , 20 mg y 40 mg

Comprimidos recubiertos – Uso oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

Gemistatin 5: Cada comprimido contiene: Simvastatina 5 mg

Excipientes: anh. silicico coloidal, estearato de mg, celulosa microcristalina, almidón pregelantinizado, almidon glicolato sòdico, talco, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, azul brillante.

Gemistatin 10: Cada comprimido contiene: Simvastatina 10 mg

Excipientes: Butihidroxianisol, PVP K30, ácido ascórbico, ácido cítrico, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato, estearato de mg, celulosa microcristalina, croscaramelosa sòdica, talco, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000.

Gemistatin 20: Cada comprimido contiene: Simvastatina 20 mg

Excipientes: Butihidroxianisol, PVP K30, ácido ascórbico, ácido cítrico, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato, estearato de mg, celulosa microcristalina, croscaramelosa sòdica, talco, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, rojo punzó.

Gemistatin 40: Cada comprimido contiene: Simvastatina 40 mg

Excipientes: anh. silicico coloidal, estearato de mg, celulosa microcristalina, almidón pregelantinizado, almidon glicolato sòdico, talco, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, amarillo de quinolina.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Gemistatin y para qué se utiliza?
2. Antes de empezar a usar Gemistatin.
3. ¿Cómo usar Gemistatin?
4. Interacciones con otros fármacos.
5. Posibles efectos adversos.
6. Conservación de Gemistatin.
7. Información adicional.

1. Qué es Gemistatin y para qué se utiliza?

Farm. Diana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



Gemistatin contiene el principio activo simvastatina. **Gemistatin** es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, **Gemistatin** eleva las concentraciones del colesterol HDL. **Gemistatin** es miembro de una clase de medicamentos llamados estatinas y actúa inhibiendo una enzima llamada HMGCoA necesaria para la síntesis de colesterol.

El colesterol es una de las sustancias grasas que se encuentran en la corriente sanguínea. El colesterol total se compone principalmente de colesterol LDL y HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol "malo" porque puede acumularse en las paredes de sus arterias formando placas. Con el tiempo, esta acumulación de placa puede provocar un estrechamiento de las arterias que puede hacer más lento o interrumpir el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y el cerebro. Esta interrupción del flujo sanguíneo puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL a menudo se denomina colesterol "bueno" porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias y las protege de las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa en su sangre que puede aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca. Su médico puede medir su colesterol con un sencillo análisis de sangre.

Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol.

Gemistatin se usa si usted tiene:

1. Niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria) o niveles elevados en sangre de otras sustancias grasas (hiperlipidemia mixta).
2. Una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
3. Enfermedad coronaria (EC) o si tiene un elevado riesgo cardiovascular (porque tiene diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad de los vasos sanguíneos). En la mayoría de las personas, no hay síntomas inmediatos evidentes de colesterol alto.

2. Antes de empezar a tomar GEMISTATIN

No tome GEMISTATIN

- si es alérgico (hipersensible) a simvastatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si actualmente tiene problemas en el hígado o antecedentes de enfermedad hepática
- si está embarazada o en periodo de lactancia
- si está tomando medicamentos con uno o más de los siguientes principios activos:

itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos) eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones), inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (los inhibidores de la proteasa del VIH se usan para tratar las infecciones del VIH), boceprevir o telaprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C), nefazodona (utilizado para tratar la depresión), gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol), ciclosporina (utilizado en pacientes con transplante de órganos), danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis).

Advertencias y precauciones:

Informe a su médico:

- Todos sus problemas médicos, incluidas las alergias.
- Si consume cantidades importantes de alcohol.
- Si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática (Simvastatina puede no ser adecuado para usted).
- Si tiene prevista una operación (puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de simvastatina durante un breve periodo de tiempo).

Su médico le hará un análisis de sangre antes de comenzar a tomar Gemistatin y también regularmente para verificar la respuesta al tratamiento, ajustar la dosis y monitorear la aparición de alteraciones en el laboratorio como manifestación de efectos adversos.

Farm. Mariana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Gémilis Farmacéutica S.A.

13541



Mientras usted esté tomando este medicamento su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Informe a su médico si tiene una enfermedad pulmonar grave.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad inexplicable de los músculos. Esto puede deberse a problemas musculares los cuales suelen ser leves y revertirse con la suspensión de la medicación o en raras ocasiones pueden ser graves, incluyendo daño muscular lo que puede producir daño renal; y muy raramente se han producido muertes asociadas a los casos graves de este evento adverso.

El riesgo de daño muscular es mayor con dosis elevadas de simvastatina, especialmente con la dosis de 80 mg. El riesgo de fallo muscular también es mayor en determinados pacientes. Hable con su médico si alguna de las siguientes situaciones le afecta a usted:

- consume grandes cantidades de alcohol
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de tiroides
- tiene 65 años o más
- es mujer
- alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen el colesterol llamados "estatinas" o fibratos
- usted o un familiar cercano tienen un problema muscular hereditario.

Informe también a su médico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad del tratamiento con simvastatina se estudió en niños de edades comprendidas entre 10 y 17 años y en niñas que tuvieron su primer periodo menstrual (menstruación) al menos un año antes (ver sección 3: *Cómo tomar Gemistatin*). No se ha estudiado simvastatina en niños menores de 10 años. Para más información consulte a su médico.

3. Cómo tomar Gemistatin

Su médico determinará la dosis apropiada para usted, dependiendo de su riesgo cardiovascular, su tratamiento actual y la meta lipídica deseada.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Antes de empezar a tomar Gemistatin, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol.

Posología:

Adultos:

La dosis de inicio recomendada es de 5-10 mg una vez al día por la noche.

El máximo de dosis recomendada es de 40 mg/día.

Las dosis deberían ser individualizadas de acuerdo a los niveles de colesterol iniciales, la meta recomendada y la respuesta del paciente.

Una dosis de inicio de 5 mg/día debería considerarse para pacientes que requieren reducciones muy pequeñas y para los pacientes más mayores. Su médico puede recetarle dosis inferiores, sobre todo si está tomando ciertos medicamentos indicados anteriormente o si padece ciertos trastornos renales.

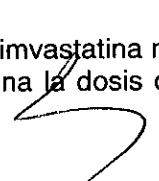
Se deberían hacer ajustes cada 4 semanas o más.

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. Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es elevada, deben ser advertidos del riesgo de toxicidad muscular. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o sospecha alteraciones musculares.

Coadministración con otras drogas:

-Si usted toma verapamilo o diltiazem la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg/día.

-Si usted toma amiodarona, amlodipina o ranolazina la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día.


DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

13541



-Uso concomitante contraindicado: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario realizar un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo se debería tener precaución en casos de insuficiencia renal severa; estos pacientes deberían comenzar con dosis de 5 mg/día y ser supervizados de cerca.

Insuficiencia hepática: Simvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

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

La dosis 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 chinos que toman productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis 1 g/día) u otros productos que contengan niacina: Debido a un mayor riesgo de efectos adversos musculares en pacientes asiáticos se debe tener precaución y en estos casos las dosis de simvastatina no deben ser superiores a los 20 mg/día.

Modo de administración:

Tome Gemistatin por la noche. Puede tomarlo con o sin alimentos. Siga tomando Gemistatin hasta que su médico le diga que deje de tomarlo.

Evite tomar grandes cantidades de zumo de pomelo pues interfiere en el metabolismo de simvastatina. Si su médico le ha recetado Gemistatin junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contiene algún secuestrante de ácidos biliares, debe tomar Gemistatin por lo menos 2 horas antes ó 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

Si toma más Gemistatin del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los Centros de Toxicología (ver sección 7: *Sobredosificación*).

Si olvidó tomar Gemistatin

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Al día siguiente, tome la dosis habitual de Gemistatin a la hora de siempre.

Si interrumpe el tratamiento con Gemistatin

Hable con su médico o farmacéutico porque su colesterol puede subir de nuevo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Interacciones con otros fármacos

Comunique a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento con alguno de los siguientes principios activos. Tomar Gemistatin con alguno de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares (algunos de éstos ya han sido incluidos en la sección 2: *No tome Gemistatin*):

- ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados)
- danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis)
- medicamentos con un principio activo como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos)
- fibratos con un principio activo como gemfibrozilo y bezafibrato (utilizados para reducir el colesterol)
- eritromicina, claritromicina, telitromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas).
- inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (utilizados para tratar el SIDA)
- boceprevir o telaprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- nefazodona (utilizado para tratar la depresión)
- medicamentos con el principio activo cobicistat
- amiodarona (utilizado para tratar el ritmo cardiaco irregular)
- verapamilo, diltiazem o amlodipino (utilizados para tratar la presión arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón)

13541



- lomitapida (utilizado para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras)
- colchicina (utilizado para tratar la gota).

Así como con los medicamentos indicados anteriormente, comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. En especial, informe a su médico si está tomando medicamentos con alguno de los siguientes principios activos:

- medicamentos con un principio activo para prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina o acenocumarol (anticoagulantes)
- fenofibrato (también utilizado para reducir el colesterol)
- niacina (también utilizado para reducir el colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis).

También debe informar a cualquier médico que le recete un nuevo medicamento que usted está tomando Gemistatin.

Toma de Gemistatin con alimentos y bebidas

El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran cómo el cuerpo utiliza algunos medicamentos, incluyendo Gemistatin. Debe evitarse el consumo abundante de zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

No tome Gemistatin si está embarazada, si está tratando de quedar embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si queda embarazada mientras está tomando Gemistatin, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. No tome Gemistatin si está en periodo de lactancia porque se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Gemistatin interfiera con su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas sufren mareos después de tomar Gemistatin.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes términos se utilizan para describir con qué frecuencia se han notificado los efectos adversos:

- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves raros:

Si cualquiera de estos efectos adversos raros se produce, deje de tomar el medicamento e informe a su médico inmediatamente.

- dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares. En raras ocasiones, estos problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal y muy raramente se han producido muertes.
- reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) incluyendo:
 - hinchazón de la cara, lengua y garganta, que puede causar dificultad al respirar
 - intenso dolor muscular, normalmente en los hombros y caderas
 - erupción cutánea con debilidad de los músculos de los miembros y del cuello
 - dolor o inflamación de las articulaciones (polimialgia reumática)
 - inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis)
- hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón (dermatomiositis), urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos
- dificultad en la respiración (disnea) y malestar general
- síndrome seudolúpico (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones y efectos en las células sanguíneas)
- inflamación del hígado con los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel y los ojos, picor, orina de color oscuro o heces de color pálido, sentirse cansado o débil, pérdida de apetito; insuficiencia hepática (muy rara)
- inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.

Raramente, también se han notificado los siguientes efectos adversos:

- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

Farm. Diana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

- adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas
- dolor de cabeza, sensación de hormigueo, mareos
- trastornos digestivos (dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, diarrea, náuseas, vómitos)
- erupción cutánea, picor, pérdida de pelo
- debilidad
- problemas de sueño (muy raro)
- poca memoria (muy raro), pérdida de memoria, confusión.

1354



También se han notificado los siguientes efectos adversos pero a partir de la información disponible no puede estimarse la frecuencia (frecuencia no conocida):

- disfunción eréctil
- depresión
- inflamación de los pulmones lo que provoca problemas al respirar incluyendo tos persistente y/o dificultad al respirar o fiebre
- problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón.

Posibles efectos adversos adicionales notificados con algunas estatinas:

- trastornos del sueño, incluyendo pesadillas
- disfunción sexual
- diabetes. Es más probable si usted tiene niveles altos de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y tensión arterial alta. Su médico lo controlará mientras esté tomando este medicamento
- dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante, que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con Gemistatin (frecuencia no conocida).

Pruebas complementarias

En algunos análisis de sangre se observaron elevaciones de la función hepática (transaminasas) y en una enzima del músculo (creatina cinasa).

6. Conservación de Gemistatin

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche.

Conservar en el envase original en lugar seco al abrigo de la luz y la humedad a temperatura ambiente entre 2 y 30° C.

7. Información adicional

Sobredosificación: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL

MINISTERIO DE SALUD

[Signature]
 Farm. Liliana B. Aznar
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.P.: 10744
 Géminis Farmacéutica S.A.

CERTIFICADO Nº 50.251

13541



Código ATC: C10AA01

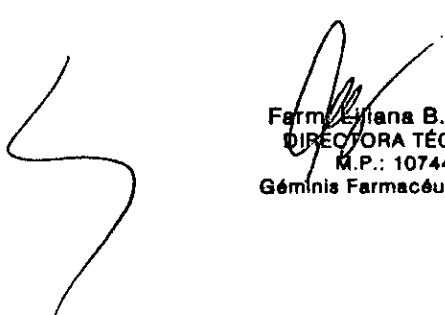
PRESENTACIÓN: GEMISTATIN 5 y GEMISTATIN 40, envases conteniendo 10, 20, y 30 comprimidos recubiertos.
GEMISTATIN 10 y GEMISTATIN 20, envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

GEMISTATIN 5, 10, 20 y 40 mg. en envases de 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso exclusivo en hospitales.

Última actualización, septiembre 2016.

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
Laboratorio de especialidades medicinales
2^{da} Rivadavia 23.333
CP B1714GJI -Ituzaingó – Pcia. Bs. As.
Tel/FAX: 54 (011) 2150-6625/
4458-3907/4623-5046
Dirección Técnica:- Liliana B. Aznar- Farmacéutico

Elaboradores : Galicia 2652. CABA / Juan Agustín García 5420. CABA


Firma: Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.