



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-101477035-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-101477035-APN-DGA#ANMAT 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 nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL / SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 5 mg, Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 10 mg, Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 20 mg, Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 40 mg; aprobada por Certificado N° 42.492.

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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL / SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 5 mg, Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 10 mg, Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 20 mg, Comprimidos Recubiertos / SIMVASTATINA 40 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-04086805-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-04086829-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-101477035-APN-DGA#ANMAT

mb

ae

PROYECTO DE PROSPECTO

REDUSTEROL®
SIMVASTATINA
5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 5 mg, contiene:

Simvastatina	5,00	mg
Lactosa	40,00	mg
Celulosa microcristalina	35,22	mg
Povidona	5,00	mg
Ácido cítrico anhidro	1,00	mg
Ácido ascórbico	1,50	mg
Butilhidroxianisol	0,03	mg
Crospovidona	10,00	mg
Laurilsulfato de sodio	0,75	mg
Estearato de magnesio	1,50	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,70	mg
Propilenglicol	0,30	mg
Opadry blanco	2,51	mg
Glicerina	0,42	mg
Laca aluminica red 40	0,07	mg

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Simvastatina	10,00	mg
Lactosa	80,00	mg
Celulosa microcristalina	70,44	mg
Povidona	10,00	mg
Ácido cítrico anhidro	2,00	mg
Ácido ascórbico	3,00	mg
Butilhidroxianisol	0,06	mg
Crospovidona	20,00	mg
Laurilsulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	3,00	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,40	mg
Propilenglicol	0,60	mg

SIMVASTATINA_PROSP_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Página 2 de 42

Opadry blanco	5,02 mg
Glicerina	0,84 mg
Laca alumínica red 40	0,14 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

Simvastatina	20,00 mg
Lactosa	160,00 mg
Celulosa microcristalina	140,88 mg
Povidona	20,00 mg
Ácido cítrico anhidro	4,00 mg
Ácido ascórbico	6,00 mg
Butilhidroxianisol	0,12 mg
Crospovidona	40,00 mg
Laurilsulfato de sodio	3,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,90 mg
Propilenglicol	1,10 mg
Opadry blanco	10,04 mg
Glicerina	1,68 mg
Laca alumínica red 40	0,28 mg

Cada comprimido recubierto de 40 mg, contiene:

Simvastatina	40,00 mg
Celulosa microcristalina	60,00 mg
Ácido ascórbico	12,00 mg
Anhídrido silicio coloidal	12,00 mg
Almidón de maíz	315,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Butilhidroxianisol	0,24 mg
Ácido cítrico	6,00 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	600,00 mg
Glicerina	6,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,00 mg
Bióxido de titanio	3,60 mg
Punzo 4 R	128,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG CoA reductasa.

Código ATC: C10AA01

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia:

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

Prevención cardiovascular:

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Después de la ingestión oral, simvastatina, que es una lactona inactiva, es hidrolizada en el hígado a su correspondiente forma hidroxilada la que a su vez es inhibidora de la 3 hidroxil-3 metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG CoA a mevalonato que es el paso limitante de la síntesis de colesterol.

Efectos farmacodinámicos:

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. El mecanismo del efecto de disminución de LDL puede implicar la reducción de la concentración de colesterol-VLDL (C-VLDL) y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y C-LDL y C-HDL se reducen.

Farmacocinética:

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

La farmacocinética de simvastatina se ha evaluado en adultos. No existen datos de farmacocinética en niños y adolescentes.

Absorción:

Simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5 % de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1 - 2 horas después de la administración de simvastatina. El consumo concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

Distribución:

La unión a proteínas de simvastatina y su metabolito activo es >95 %.

Eliminación:

Simvastatina es un sustrato de CYP3A4. Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva, el 13 % de la radioactividad se excretó en la orina y el 60 % en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de medicamento absorbido excretado en la bilis así como medicamento no absorbido. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

Simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Polimorfismo del gen SLCO1B1:

Los portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rhabdomiólisis.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Según los estudios convencionales de farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenia, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, simvastatina no produjo malformaciones fetales, y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día de simvastatina, administrada oralmente en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche.

La dosis de 80 mg sólo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los posibles riesgos.

Hipercolesterolemia:

El paciente debe seguir una dieta reductora del colesterol estándar, y con la que debería continuar durante el tratamiento con simvastatina. La dosis habitual de inicio es de 10 - 20 mg/día administrado en una dosis única por la noche. L

os pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45 %)

pueden empezar con 20 - 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche.

Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis de inicio recomendada es 40 mg/día de simvastatina por la noche. Simvastatina debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente, la dosis de simvastatina no debe exceder de 40 mg/día.

Prevención cardiovascular:

La dosis habitual de simvastatina es 20 a 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía coronaria (CC, con o sin hiperlipidemia). El tratamiento farmacológico debe iniciarse simultáneamente con la dieta y el ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante:

Simvastatina es eficaz solo o en combinación con secuestrantes de ácidos biliares. La dosis debe administrarse > 2 horas antes o > 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que toman simvastatina concomitantemente con fibratos, distintos de gemfibrozil o fenofibrato, la dosis no debe exceder de 10 mg/día.

En pacientes que toman amiodarona, amlodipina, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg/día.

Posología en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), debe considerarse cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, deben administrarse con precaución.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

La dosis habitual de inicio recomendada para niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y mayores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica es de 10 mg diarios por la tarde. Antes de iniciar el tratamiento con simvastatina, los niños y adolescentes deberán someterse a una dieta estándar específica para reducir el colesterol; esta dieta deberá continuarse a lo largo del tratamiento con simvastatina.

El rango de dosis recomendado es de 10-40 mg/día, siendo 40 mg/día la dosis máxima recomendada. Las dosis deben individualizarse y ajustarse para obtener los valores óptimos según las recomendaciones pediátricas de tratamiento. Los ajustes de dosis se harán al menos en intervalos de 4 semanas o superiores.

Se dispone de información limitada sobre el uso de simvastatina en niños prepuberales.

Forma de administración:

Simvastatina es para administración oral.

Simvastatina puede administrarse como una dosis única por la noche.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de este medicamento.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas.
- Embarazo y lactancia.
- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (como nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.
- En pacientes con HoFH, administración concomitante de lomitapida

con dosis superiores a 40 mg de simvastatina.

ADVERTENCIAS:

Miopatía / rabdomiólisis:

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular y valores de creatina quinasa (CK) 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 muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (p. ej. niveles elevados en plasma de simvastatina y simvastatina ácida), que puede deberse, en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de simvastatina y/o vías mediadas por transportadores.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60 %) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de por lo menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03 %, 0,08 % y del 0,61 % con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un estudio clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 1,0 %, comparada con 0,02 % en los pacientes tratados con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue aproximadamente de 0,1 %.

El riesgo de miopatía 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 C-LDL. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina debe utilizarse sólo en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los posibles riesgos. En pacientes que

toman 80 mg de simvastatina que necesitan tratamiento con un medicamento con el que interaccione, debe utilizarse una dosis menor de simvastatina o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas.

En un ensayo clínico realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,05% para los pacientes no chinos en comparación con 0,24% para los pacientes chinos. A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, se debe tener precaución cuando se prescriba simvastatina a los pacientes asiáticos y se debe emplear la menor dosis necesaria.

Disminución de la función de proteínas transportadoras:

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. La disminución de la actividad puede originarse por la inhibición producida por la interacción con medicamentos (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados de un estudio clínico, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo de miopatía del 15% en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es del 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT).

Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina en pacientes individuales y evitar dosis altas en los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía aún pueda producirse.

Determinación de la creatina cinasa:

La creatina cinasa (CK) no debe ser determinada después de ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa aceptable de incremento de CK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas (> 5 el LSN), se deben volver a determinar las concentraciones en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento:

Todos los pacientes que empiezan el tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables.

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de rhabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad ≥ 65 años).
- Mujeres.
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo sin controlar.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo de tratamiento en relación con un posible beneficio, y se recomienda vigilancia clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, sólo debe iniciarse el tratamiento con un miembro diferente de la clase con precaución. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas ($> 5 \times$ LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Mientras dure el tratamiento:

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con una estatina, deben determinarse sus concentraciones de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevadas ($> 5 \times$ LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son de $< 5 \times$ LSN, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

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 creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

Se ha observado un mayor índice de miopatía en pacientes ajustados a la dosis de 80 mg.

Se recomiendan medidas periódicas de CK, ya que pueden ser útiles para identificar casos subclínicos de miopatía. Sin embargo, no hay seguridad que este control prevenga la miopatía.

El tratamiento con simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos (ver también interacciones):

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. Está contraindicado el uso concomitante de estos medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem con ciertas dosis de simvastatina. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. Para pacientes con HoFH, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida con simvastatina.

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol,

voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado. Si el tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem. Debe evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo y simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con gemfibrozilo. Debido al elevado riesgo de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que tomen simvastatina con otros fibratos, excepto fenofibrato. Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, p. ej. para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de simvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis superiores a 40 mg al día con lomitapida.

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra simvastatina con un inhibidor moderado de la

CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. En el caso de ciertos inhibidores moderados de CYP3A4, p. ej. diltiazem, se recomienda una dosis máxima de simvastatina de 20 mg.

Simvastatina es un sustrato de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés), que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej. elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), los cuales pueden causar miopatía cuando se administran solos.

En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C- LDL con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). Por lo tanto, los médicos que consideren el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contienen niacina, deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos y vigilar con atención a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales del tratamiento y cuando la dosis de cualquiera de los medicamentos aumente.

Además, en este ensayo clínico, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg fue aproximadamente 0,24% en comparación con 1,24% para pacientes chinos que recibían simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrada conjuntamente con ácido nicotínico/laropiprant 2000 mg/40 mg de liberación modificada. A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en pacientes no chinos, no está

recomendada la administración conjunta de simvastatina con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) en pacientes asiáticos.

Acipimox estructuralmente está relacionado con niacina. Aunque no se ha estudiado acipimox, el riesgo de efectos tóxicos relacionados con el músculo puede ser similar a niacina.

Daptomicina:

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los medicamentos puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) y para obtener más información relacionada con la monitorización.

Miastenia grave y miastenia ocular:

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Simvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Disfunción hepática:

En estudios clínicos se observaron aumentos persistentes ($a > 3 \times$ LSN) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando el tratamiento farmacológico se interrumpía de forma temporal o permanente en estos pacientes, los niveles de transaminasas descendían lentamente hasta los niveles previos al tratamiento.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes de iniciar el tratamiento, y después cuando esté clínicamente indicado. A los pacientes a los que se les ajusta la dosis a 80 mg, se les debe realizar una prueba adicional antes del ajuste de dosis, 3 meses después del ajuste a la

dosis de 80 mg y después periódicamente (p. ej. semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas, y en estos pacientes, deben repetirse las determinaciones rápidamente, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta 3 x LSN. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT y de la CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes posteriores a la 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.

El medicamento debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol

Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas ($< 3 \times$ LSN) de las transaminasas séricas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no se acompañaron de otros síntomas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

Diabetes mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por lo tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas.

Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina.

PRECAUCIONES:

Uso pediátrico:

La eficacia y seguridad de simvastatina han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado realizado en varones adolescentes en estadio II de Tanner y superiores y en adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con simvastatina fue, en general, similar al de los pacientes tratados con placebo. No se evaluaron dosis superiores a 40 mg en esta población. En este ensayo controlado, que proporciona una información limitada, no se observaron alteraciones del crecimiento o de la maduración sexual en los adolescentes ni tampoco en la duración del ciclo menstrual en las adolescentes femeninas.

Deberá aconsejarse a las adolescentes del sexo femenino, que durante el tratamiento con simvastatina, utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

No se dispone de información sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con simvastatina por períodos superiores a 48 semanas en pacientes menores de 18 años. En consecuencia, se desconoce si el tratamiento a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales y sobre la maduración sexual.

No se dispone de información sobre el uso de simvastatina en niños menores de 10 años. Tampoco se ha estudiado su uso en niños prepuberales ni en niñas antes de la menarquia.

Embarazo:

Simvastatina está contraindicada durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías

congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

Por estas razones, simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedar embarazadas o sospechen que están embarazadas.

El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

Lactancia:

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman simvastatina no deben amamantar a sus hijos.

Fertilidad:

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana.

Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Interacciones:

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los

inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej. CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej. OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con simvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

- Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozil que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos.

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina modificadoras de lípidos (\geq 1 g/día).

- Interacciones farmacocinéticas

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interactúan.

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis	
Fármacos que interactúan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4 Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Contraindicados con simvastatina

Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozil	
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No exceder de 10 mg de simvastatina al día
Ácido fusídico	No recomendado con simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con simvastatina para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 20 mg de al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 40 mg de simvastatina al día
Jugo de pomelo	Evitar el jugo de pomelo cuando se toma simvastatina

- Efectos de otros medicamentos sobre simvastatina

Inhibidores CYP3A4:

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen a: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol aumenta más de 10 veces la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo beta-hidroxiácido). Telitromicina aumenta 11 veces la exposición a simvastatina ácida.

Está contraindicada la combinación de simvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, así como con gemfibrozil, ciclosporina y danazol. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, la administración de simvastatina debe suspenderse mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa).

Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con inhibidores menos potentes de CYP3A4: fluconazol, verapamilo o diltiazem.

Fluconazol:

Se han notificado raros casos de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina:

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso junto con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con danazol.

Gemfibrozilo:

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronización y/o de la OATP1B1. Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que

reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de simvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Amiodarona:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con simvastatina. La dosis de simvastatina no debería exceder la dosis diaria de 20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante la medicación con amiodarona.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio:

Verapamilo:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y simvastatina 40 mg u 80 mg. La administración concomitante de simvastatina con verapamilo resulta en un aumento de 2,3 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

Diltiazem:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg. La administración concomitante de diltiazem con simvastatina causa un aumento de 2,7 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Amlodipina:

Los pacientes en tratamiento con amlodipina y simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. La administración concomitante de amlodipina causa un aumento de 1,6 veces en la exposición a simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipina.

Lomitapida:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina. Por lo tanto, en pacientes con HoFH, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores moderados de CYP3A4:

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía.

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1:

Simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP):

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

Niacina (ácido nicotínico):

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) día), los cuales pueden causar miopatía cuando se administran solos. En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de ácido nicotínico de liberación prolongada de 2 g con 20 mg de simvastatina, provocó un modesto aumento en la AUC de simvastatina y de simvastatina ácida y en la C_{\max} de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida.

Ticagrelor:

La coadministración de ticagrelor con simvastatina aumentó un 81% la C_{\max} y un 56% el AUC de simvastatina y aumentó un 64% la C_{\max} y un 52% el AUC de simvastatina ácida, con algunos aumentos individuales iguales a 2 a 3 veces. La coadministración de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg al día puede producir las reacciones adversas de simvastatina y se debe sopesar frente a los posibles beneficios. No hubo efectos de simvastatina sobre las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg.

Jugo de pomelo:

El jugo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causa un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina

ácida. El consumo de 240 ml de jugo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causa un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina:

En pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

Daptomicina:

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) y daptomicina.

Rifampicina:

Dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuye en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

- Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamento

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes:

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20 - 40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado como RIN, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y 15 de 23 pacientes, respectivamente. Se han comunicado raros casos de aumento del RIN.

En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y con la suficiente frecuencia al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, éste se debe monitorizar a los intervalos recomendados

habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambiase o se suspendiera, se debe seguir el mismo procedimiento.

El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Simvastatina no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han comunicado durante ensayos clínicos publicados y/o después de la comercialización, son clasificadas en base a una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo, incluyendo alrededor de 25.000 pacientes. En un estudio se registraron acontecimientos adversos graves, como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. En otro estudio, se registraron todos los acontecimientos adversos indicados más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina fueron menores o similares a los de placebo en estos estudios, y hubo acontecimientos de informes espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como “raros”.

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes ($>1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
---	-------------------	----------------------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Insomnio
	No conocida	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica
	Muy raras	Pérdida de memoria
	No conocida	Miastenia grave
Trastornos de la visión	Raras	Visión borrosa, alteración visual
	No conocida	Miastenia ocular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Raras	Constipación, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Raras	Hepatitis/ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática mortal y no mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito, alopecia
	Muy raras	Erupciones liquenoides medicamentosas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Miopatía* (incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, mialgia, calambres musculares
	Muy raras	Rotura muscular
	No conocida	Tendonopatía, a veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmunomediada (MNIM)*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
	No conocida	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Astenia
Exploraciones complementarias	Raras	aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamil transpeptidasa), aumento de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK

* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con ZOCOR 80 mg/día en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0 % frente a 0,02 %, respectivamente).

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

biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

En raras ocasiones, se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndromeseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas > 5,6 mmol/l, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Población pediátrica:

En un estudio publicado realizado en niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia), de edades comprendidas entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica), se observó de forma general que el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina resultó ser similar al del grupo placebo. Se desconoce, sin embargo, si el tratamiento con simvastatina a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales o sobre la maduración sexual. En la actualidad, no se dispone de datos suficientes de seguridad correspondientes a tratamientos superiores a 1 año.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

SIMVASTATINA_PROSP_DB_V01_AEMPS_JUL_2023_ARG

Página 27 de 42

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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

Hasta la fecha, se han registrado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g.

Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, deben adoptarse medidas sintomáticas y de soporte.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPORTUNAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 250 y 500 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 42.492

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO prod. REDUSTEROL EX-2023-101477035- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 20:02:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 20:02:04 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

REDUSTEROL®
SIMVASTATINA
5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar 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 experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es REDUSTEROL y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar REDUSTEROL
- 3- ¿Cómo tomar REDUSTEROL?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES REDUSTEROL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

REDUSTEROL contiene el principio activo simvastatina. Simvastatina es miembro de una clase de medicamentos llamados estatinas.

REDUSTEROL es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL (colesterol “malo”) y triglicéridos que circulan en la sangre. Además, REDUSTEROL eleva las concentraciones del colesterol HDL (colesterol “bueno”).

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

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

REDUSTEROL se usa, junto con una dieta reductora del colesterol, si tiene:

- Niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria) o niveles elevados en sangre de sustancias grasas (hiperlipidemia mixta),
- Una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
- Cardiopatía coronaria (CC) o si tiene un elevado riesgo de cardiopatía coronaria (porque tiene diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad de los vasos sanguíneos). REDUSTEROL puede prolongar su vida reduciendo el riesgo de problemas de cardiopatía, independientemente de la cantidad de colesterol en su sangre.

En la mayoría de las personas, no hay síntomas inmediatos de colesterol alto. Su médico puede medir su colesterol con un sencillo análisis de sangre. Visite a su médico regularmente, vigile su colesterol y hable con su médico de sus objetivos.

2- ANTES DE TOMAR REDUSTEROL:

No tome REDUSTEROL:

- Si es alérgico (hipersensible) a simvastatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si actualmente tiene problemas en el hígado.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si está tomando medicamentos con uno o más de uno de los siguientes principios activos:
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (para tratar infecciones por hongos)
 - Eritromicina, claritromicina o telitromicina (para tratar infecciones bacterianas)
 - Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (para tratar la infección por VIH)
 - Boceprevir o telaprevir (para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
 - Nefazodona (para tratar la depresión)
 - Cobicistat

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- Gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol)
- Ciclosporina (utilizado en pacientes con transplante de órganos)
- Danazol (para tratar la endometriosis).
- Si está tomando o ha tomado, en los últimos 7 días, un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y REDUSTEROL puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- No tome más de 40 mg de REDUSTEROL si está tomando lomitapida (utilizada para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento está en la lista anterior.

Tenga especial cuidado:

Debe informar a su médico:

De todos sus problemas de salud, incluidas las alergias

- Si consume cantidades importantes de alcohol
- Si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática.
- Si tiene prevista una operación. Puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de REDUSTEROL durante un breve periodo de tiempo,
- Si usted es asiático, ya que puede necesitar una dosis diferente.
- Si tiene una enfermedad pulmonar grave.
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar REDUSTEROL y también si tiene algún síntoma de problemas en el hígado mientras toma REDUSTEROL. Esto es para comprobar lo bien que funciona su hígado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar lo bien que funciona su hígado después de que empiece el tratamiento con

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

REDUSTEROL.

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.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor con dosis elevadas de REDUSTEROL, 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 o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Tenga en cuenta que:

La eficacia y seguridad del tratamiento con REDUSTEROL se estudió en chicos de edades comprendidas entre 10 y 17 años y en chicas que tuvieron su primer periodo menstrual (menstruación) al menos un año antes. No se ha estudiado REDUSTEROL en niños menores de 10 años. Para más información consulte a su médico.

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Debe comunicar 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 REDUSTEROL con alguno de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares (algunos de éstos ya están incluidos en la sección anterior “No tome REDUSTEROL”):

- Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con REDUSTEROL. El uso de REDUSTEROL con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis)
- Ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados)
- Danazol (para tratar la endometriosis)
- Medicamentos con un principio activo como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (para tratar infecciones por hongos)
- Fibratos con un principio activo como gemfibrozil y bezafibrato (para reducir el colesterol)
- Eritromicina, claritromicina o telitromicina (para tratar infecciones bacterianas)
- Inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (para tratar el SIDA)
- Antivirales para la hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- Nefazodona (para tratar la depresión)
- Medicamentos con el principio activo cobicistat
- Amiodarona (para tratar el ritmo cardiaco irregular)
- Verapamilo, diltiazem o amlodipino (para tratar la presión arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón)
- Lomitapida (para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras)
- Daptomicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones). Es posible que los efectos adversos que afectan a los músculos puedan ser mayores cuando este medicamento se toma durante el tratamiento con simvastatina (por ejemplo, REDUSTEROL). Su médico puede decidir que deje de tomar REDUSTEROL por un tiempo,
- Colchicina (para tratar la gota)
- Ticagrelor (medicamento antiagregante plaquetario).

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

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 con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales. En especial, informe a su médico si está tomando medicamentos con alguno de los siguientes principios activos:

- Medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fenprocumón 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 REDUSTEROL.

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

No tome REDUSTEROL si está embarazada, si está tratando de quedar embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si se quedara embarazada mientras está tomando REDUSTEROL, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.

No tome REDUSTEROL 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 en caso de embarazo o lactancia.

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

REDUSTEROL contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR REDUSTEROL?

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Su médico determinará la dosis por comprimido apropiada para usted, dependiendo de su estado, su tratamiento actual y de la situación de su riesgo personal.

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

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

La dosis recomendada es 10 mg, 20 mg o 40 mg de simvastatina una vez al día por vía oral.

Adultos:

La dosis habitual de inicio es de 10, 20 o, en algunos casos, 40 mg al día. Después de al menos 4 semanas, su médico puede ajustarle la dosis, hasta un máximo de 80 mg al día. No tome más de 80 mg al día.

Su médico puede recetarle dosis inferiores, sobre todo si está tomando ciertos medicamentos indicados anteriormente o si padece ciertos trastornos renales.

La dosis de 80 mg sólo se recomienda a pacientes adultos con niveles muy altos de colesterol y con un elevado riesgo de problemas por enfermedades de corazón que no han alcanzado su objetivo de colesterol con dosis más bajas.

Uso en niños y adolescentes:

En los niños y adolescentes con edades entre 10 y 17 años, la dosis diaria recomendada para iniciar el tratamiento es de 10 mg, por la noche. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg.

Método de administración:

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

Si su médico le ha recetado REDUSTEROL junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contiene algún secuestrante de ácidos biliares, debe tomar REDUSTEROL por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Si olvidó tomar REDUSTEROL:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Al día siguiente, tome su cantidad normal de REDUSTEROL a la hora de siempre.

Si interrumpe el tratamiento con REDUSTEROL:

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

Si tomó más REDUSTEROL del que debe:

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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

Si cualquiera de estos efectos adversos graves se produce, deje de tomar el medicamento e informe a su médico de forma inmediata o vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- 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) que incluyen:
 - Hinchazón de la cara, lengua y garganta, que puede causar dificultad al respirar (angioedema).
 - 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.
 - Síndromeseudolúpico (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, picazón, 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.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves **muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Una reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica).
- Erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas).
- Rotura muscular.
- Ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres).

Raramente, también se han notificado los siguientes efectos adversos:

- Anemia (bajo recuento de glóbulos rojos).
- Adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas.
- Dolor de cabeza, sensación de hormigueo, mareos.
- Trastornos digestivos (dolor abdominal, constipación, gases, indigestión, diarrea, náuseas, vómitos).

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- Erupción cutánea, picazón, pérdida de pelo.
- Debilidad.
- Problemas de sueño (muy raro).
- Poca memoria (muy raro), pérdida de memoria, confusión.

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.
- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

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 presión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento.
- Dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante, que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con REDUSTEROL (frecuencia no conocida).

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

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

informe a su médico o farmacéutico.

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.

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 5 mg, contiene:

Simvastatina	5,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Ácido cítrico anhidro	
Ácido ascórbico	
Butilhidroxianisol	
Crospovidona	
Laurilsulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Propilenglicol	
Opadry blanco	
Glicerina	
Laca aluminica red 40	

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Simvastatina	10,00 mg
Lactosa	

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Celulosa microcristalina
Povidona
Ácido cítrico anhidro
Ácido ascórbico
Butilhidroxianisol
Crospovidona
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio
Hidroxipropilmetilcelulosa
Propilenglicol
Opadry blanco
Glicerina
Laca aluminica red 40

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

Simvastatina	20,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Povidona	
Ácido cítrico anhidro	
Ácido ascórbico	
Butilhidroxianisol	
Crospovidona	
Laurilsulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Propilenglicol	
Opadry blanco	
Glicerina	
Laca aluminica red 40	

Cada comprimido recubierto de 40 mg, contiene:

Simvastatina	40,00 mg
Celulosa microcristalina	
Ácido ascórbico	
Anhídrido silicio coloidal	
Almidón de maíz	
Estearato de magnesio	

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Butilhidroxianisol
Ácido cítrico
Lactosa monohidrato c.s.p.
Glicerina
Hidroxipropilmetilcelulosa
Bióxido de titanio
Punzo 4 R

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 250 y 500 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 42.492

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

SIMVASTATINA_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE prod. REDUSTEROL EX-2023-101477035- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 20:02:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 20:02:14 -03:00