



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-22205582-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente EX-2019-22205582-APN-DGA#ANMAT del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N° 7899/15 se autorizó a la firma Alexion Pharmaceuticals Inc., representada por Quintiles Argentina S.A., hoy IQVIA RDS Argentina S.A., a realizar el estudio clínico denominado: ENSAYO DE FASE III, ABIERTO, DE EXTENSIÓN DE ECU-MG-301 PARA EVALUAR LA SEGURIDAD y EFICACIA DE ECULIZUMAB EN SUJETOS CON MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA (GMG) RESISTENTE AL TRATAMIENTO. Protocolo Versión 1.0, de fecha 8 de abril de 2014.

Que con posterioridad, mediante EX-2019-00438652-APN-DGA#ANMAT se autorizó al patrocinador la importación de la medicación/tratamiento y materiales para el acceso post-estudio, en los términos de la Disposición ANMAT N° 12792/16, según los alcances del IF-2019-02488929-APN-DERM#ANMAT.

Que por los actuados citados en el Visto, el patrocinador comunica que delega en la firma MONTE VERDE S.A. las actividades relacionadas con el acceso post-estudio según Disposición ANMAT N° 12797/16, del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7899/15.

Que se adjunta la constancia de delegación por parte de Alexion Pharmaceuticals Inc., a favor de la firma MONTE VERDE S.A.

Que de acuerdo al artículo 6° de la Disposición ANMAT N° 12792/16, el patrocinador queda sujeto a la obligación de informar a esta Administración Nacional toda reacción adverse medicamentosa seria e inesperada (RAM-SI) relacionada con la Medicación/Tratamiento importado.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Tómate razón de que el patrocinador Alexion Pharmaceuticals Inc. del estudio clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7899/15, delega en la firma MONTE VERDE S.A. las actividades relacionadas con el acceso post-estudio en el marco de la Disposición ANMAT N° 12797/16, según los alcances del IF-2019-02488929-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Establécese que de acuerdo a lo establecido en el artículo 6º de la Disposición ANMAT N° 12792/16, la firma MONTE VERDE S.A., representante del patrocinador Alexion Pharmaceuticals Inc. del estudio clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7899/15, deberá informar a esta Administración Nacional toda reacción adversa medicamentosa seria e inesperada (RAM-SI) relacionada con la Medicación/Tratamiento importado.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese a la firma MONTE VERDE S.A. y a la firma IQVIA RDS ARGENTINA S.A. Dése copia a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - INAME. Cumplido, archívese.

EX-2019-22205582-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.27 16:48:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 16:48:18 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO

REDUSTEROL SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Simvastatina 5,000 mg

Excipientes: 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, c.s.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina 10,000 mg

Excipientes: 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, c.s.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Simvastatina 20,000 mg

Excipientes: 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, c.s.

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Simvastatina 40,000 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, ácido ascórbico, anhídrido silicio, coloidal, almidón de maíz, estearato de magnesio, butilhidroxianisol, ácido cítrico, lactosa monohidrato, glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa, bióxido de titanio, punzo 4 r, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la HMG CoA reductasa.

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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, comotratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción:

Simvastatina es un agente reductor del colesterol que deriva sintéticamente de un producto de la fermentación del *Aspergillus Tenus*. Después de la ingestión oral, simvastatina, que es una lactona inactiva, es hidrolizada a su correspondiente forma hidroxilada la que a su vez es inhibidora de la 3 hidroxil-3 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 por el hígado.

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.

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 rabdomiólisis.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 REDUSTEROL. La dosis habitual de inicio es de 10 - 20 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los 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 REDUSTEROL por la noche. REDUSTEROL 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 REDUSTEROL no debe exceder de 40 mg/día.

Prevención cardiovascular

La dosis habitual de REDUSTEROL 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

REDUSTEROL 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 REDUSTEROL concomitantemente con fibratos, distintos de gemfibrozil o fenofibrato, la dosis de REDUSTEROL 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 REDUSTEROL no debe exceder de 20 mg/día.

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 REDUSTEROL en niños prepuberales.

Forma de administración

REDUSTEROL es para administración oral.

REDUSTEROL puede administrarse como una dosis única por la noche.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de este medicamento.
- Enfermedad hepática activa, que puede incluir 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 de 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 atorvastatina.

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 fosfoquinasa (CPK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN).

La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis.

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 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 con hipercolesterolemia

IF-2018-60463702-ARN-DGA#ANMAT

Página 70 de 211

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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 base a resultados de un estudio clínico, la incidencia de miopatía es menor en pacientes no chinos en comparación con pacientes chinos. Por lo tanto, 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 rabdomiólisis. 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. 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 fosfocinasa:

La creatina cinasa (CPK) no debe ser determinada después de ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa aceptable de incremento de CPK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si las concentraciones iniciales de CPK 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 rabdomiólisis. 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 \geq 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 CPK 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 CPK. 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 CPK 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 CPK 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 CPK, 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.

Disfunción hepática:

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

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 CPK puede indicar miopatía.

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

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

Página 73 de 211

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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 sustanciales 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 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

IF-2018-60463702-APN/DGA#ANMAT

Página 74 de 211

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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 quedarse 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 (≥ 1 g/día).

- Interacciones farmacocinéticas:

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

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozil	Contraindicados con simvastatina
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	No exceder de 20 mg de al día

Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	
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).

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente dosis elevadas de simvastatina, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), como fluconazol, verapamilo o diltiazem, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con inhibidores menos potentes de CYP3A4 (ver más adelante).

- 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.

- Gemfibrozil: 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 gemfibrozil.

- 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.

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 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, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de simvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

- 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: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de



verapamilo y simvastatina 40 mg o 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.

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 tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

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 incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina. Por 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 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): Simvastatina es un sustrato de BCRP, que es un transportador de eflujo. 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. 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 los 20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

- 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.

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

- 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.

- 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 medicamentos:

- 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: La administración de simvastatina potencia 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. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con

hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o fluindiona 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/RIN. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado mareos.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) 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 y/o después de la comercialización.

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	Raras	Cefalea, parestesia, mareos,

nervioso		neuropatía periférica
	Muy raras	Pérdida de memoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Raras	Constipación, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis
Trastornos hepato biliares	Raras	Hepatitis/ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática mortal y no mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Miopatía (incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, mialgia, calambres musculares
	No conocida	Tendonopatía, a veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmunomediada (MNIM)*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	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

* 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, síndrome pseudolúpico, 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 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:

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) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

Página 84 de 211

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

PRESENTACIÓN

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

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 esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan, República Argentina.

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT
FIRM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



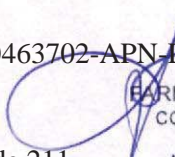
DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

Página 86 de 211


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-60005758- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N42492

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 17:23:02 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 17:23:06 -0300'



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

REDUSTEROL **SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg** **Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted:

- 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 dársele 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. REDUSTEROL 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.

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

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

- 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
 - Gemfibrozil (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.

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 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

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

REDUSTEROL. 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.

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 cardíaco 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),
- Colchicina (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 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 quedarse 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

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

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?

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.

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 ó 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

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,
CONCURRE 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 DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, 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.

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

- 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

IF-2018-60463702-APN-DGA#ANMAT

(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, 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).

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),
- 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.

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 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 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) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de REDUSTEROL:

El principio activo es simvastatina. Cada comprimido recubierto de REDUSTEROL puede contener 5 mg, 10 mg, 20 mg ó 40 mg de simvastatina.

Los demás componentes de REDUSTEROL 5 mg, 10 mg y 20 mg son: lactosa, celulosa microcristalina, povidona, ácido cítrico anhidro, ácido ascórbico, butilhidroxianisol, crospovidona, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, propilenglicol, opadry blanco, glicerina y laca aluminica red 40. Los demás componentes de REDUSTEROL 40 mg son: celulosa microcristalina, ácido ascórbico, anhídrido silicio coloidal, almidón de maíz, estearato de magnesio, butilhidroxianisol, ácido cítrico, lactosa monohidrato c.s.p., glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa, bióxido de titanio y punzo 4 R.



Presentación:

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

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 esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:

IF-2018-60463702-APN DGA#ANMAT

Página 140 de 211

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-60005758- MONTE VERDE - Inf pacientes - Certificado N42492.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 17:23:22 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 17:23:24 -0300'