

discontinuada inmediatamente si se diagnostica o sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y/o una CPK aumentada más de 10 veces el límite superior normal indica miopatía.

5- Muchos de los pacientes que presentaron rhabdomiolisis tenían cuadros clínicos complicados incluyendo insuficiencia renal preexistente, usualmente como consecuencia de una diabetes de larga evolución. Estos pacientes requieren mayor control clínico. El tratamiento debe ser temporalmente discontinuado unos pocos días antes de la cirugía mayor programada o cuando sobrevienen condiciones médicas o quirúrgicas mayores.

**\*Disfunción hepática:** se han informado excepcionalmente (1%) aumentos persistentes de las transaminasas (TGO, TGP) al triple del límite superior normal en pacientes que recibieron Simvastatina en los ensayos clínicos.

Cuando se interrumpió el tratamiento, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente a los valores previos al tratamiento. Estos aumentos no estuvieron asociados a ictericia u otros signos y síntomas y tampoco hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda estudiar la función hepática antes del comienzo y luego periódicamente (por ej. cada seis meses) durante el primer año del tratamiento con Simvastatina o hasta completar un año después del último aumento de la dosis. Los pacientes que requieran una dosis de 80 mg/día deben realizar un control adicional a los tres meses. Ante un aumento de las transaminasas se repetirá rápidamente la determinación para confirmarlo y se controlará a intervalos más cortos hasta que los valores vuelvan a la normalidad. Si el aumento de las transaminasas persiste y es igual o mayor al triple del valor máximo normal, se recomienda interrumpir el tratamiento.

#### PRECAUCIONES:

Como la Simvastatina puede producir aumento de las transaminasas y de la CPK, esto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor torácico en pacientes en tratamiento con **SIMVASTEC®**.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente al médico la aparición del dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular de causa desconocida y sobre la necesidad de informar a otros médicos que les indiquen otras medicaciones que se encuentran tomando **SIMVASTEC®**.

#### Interacciones medicamentosas:

**Interacciones mediadas por el CYP3A4:** La Simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad, por lo tanto se considera poco probable que afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por el CYP3A4. Los inhibidores potentes del CYP3A4 (ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona, grandes cantidades de jugo de pomelo más de 1 litro por día) pueden aumentar el riesgo de miopatías por reducción de la eliminación de Simvastatina.

**Interacciones con drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatías por sí solas:** Gemfibrozil, otros fibratos, niacina (ácido nicotínico, > 1 g/día).

**Amiodarona o verapamilo:** la administración concomitante con Simvastatina aumenta el riesgo de miopatía/rhabdomiolisis.

**Antipirina:** la Simvastatina no tiene efecto sobre la farmacocinética de la antipirina. Sin embargo como la Simvastatina es metabolizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, no se pueden excluir posibles interacciones con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima.

**Propranolol:** se ha observado una disminución de la C<sub>max</sub> media sin cambios en la AUC de la Simvastatina y sus metabolitos activos con la administración concomitante de propranolol.

La relevancia clínica de estos hallazgos es poco clara. La farmacocinética del propranolol no es afectada.

**Digoxina:** Se ha descrito un leve aumento de la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto se recomienda un control cuidadoso de los pacientes en tratamiento con digoxina cuando se inicie el tratamiento con Simvastatina.

**Anticoagulantes orales:** la administración de Simvastatina aumenta levemente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (aumento promedio del tiempo de protrombina inferior a 2 segundos). Se han informado sangrados y aumentos en

clínicamente significativos del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa y anticoagulantes cumarínicos. En los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes de esta clase, se controlará el tiempo de la protrombina antes de iniciar el tratamiento con la Simvastatina y luego con una frecuencia suficiente durante el periodo inicial del tratamiento para asegurar que no ocurra una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez determinada la estabilidad del tiempo de protrombina, los controles deben realizarse en los intervalos usualmente recomendados en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. El mismo procedimiento debe repetirse si se cambia la dosis o si se interrumpe el tratamiento con Simvastatina. La Simvastatina no ha producido sangrados ni cambios en el tiempo de protrombina de pacientes que no toman anticoagulantes.

#### REACCIONES ADVERSAS:

La Simvastatina es generalmente bien tolerada. En ocasiones (cero o levemente superior al 1%) puede observarse: cefalea, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, astenia, náuseas y dispepsia.

Los siguientes efectos han sido comunicados durante el tratamiento con otras drogas pertenecientes a la misma clase terapéutica. No todos los efectos incluidos han estado asociados necesariamente con la Simvastatina.

**Esqueléticos:** calambres musculares, mialgia, miopatía, rhabdomiolisis, artralgias.

**Neurológicos:** disfunción de ciertos pares craneales (incluyendo alteraciones del gusto, de los movimientos extraoculares y parcia facial), temblor, mareos, vértigo, disminución de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, parálisis de nervios periféricos, trastornos psíquicos, ansiedad insomnio y depresión.

**Reacciones de hipersensibilidad:** raramente se ha informado un síndrome de hipersensibilidad que incluyó uno o más de las siguientes características: anafilaxia, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso.

#### SOBREDOSIFICACION:

Se han informado pocos casos de sobredosificación; ningún paciente tuvo síntomas específicos, y todos se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima ingerida fue de 450 mg. Deben adoptarse medidas generales.

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

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

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

#### PRESENTACION:

Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

#### Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperatura ambiente menor de 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.364. Director Técnico: Débora De Lucca.

Elaborado en: Virgilio 844/56 - Ciudad Aut. De Bs. As. y/o

Santa Rosa 3676 - Victoria - Pdo. de San Fernando.

Fecha de última actualización: enero de 2005

#### PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Combate de los Pozos 336 - Ciudad Aut. de Bs. As.

Tel: (011) 4382-1454. Líneas rotativas



# SIMVASTEC® SIMVASTATINA

## 5 mg, 10 mg, 20 mg y 80 mg

### Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FORMULA:** Cada comprimido recubierto contiene:

	5 mg	10 mg	20 mg	80 mg
Simvastatina	5.0 mg	10.0 mg	20.0 mg	80.0 mg
Butilhidroxianisól	0.013 mg	0.026 mg	0.052 mg	0.208 mg
Acido Ascórbico	1.75 mg	3.5 mg	7.0 mg	28.0 mg
Acido cítrico anhidro	0.85 mg	1.7 mg	3.5 mg	13.6 mg
Celulosa microcristalina pH200	56.0 mg	52.0 mg	104.0 mg	300.0 mg
Lactosa monohidrato	51.087mg	46.824 mg	93.648 mg	270.19 mg
Almidón pregelatinizado	6.5 mg	6.5 mg	13.0 mg	40.0 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1.3 mg	1.95 mg	3.9 mg	20.0 mg
Croscaramelosa Sódica	6.5 mg	6.5 mg	13.0 mg	40.0 mg
Estearato de Magnesio	1.0 mg	1.0 mg	2.0 mg	8.0 mg
Opadry HP II (alcohol Polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, Talco)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	20.0 mg
Oxido de hierro amarillo	-----	0.2 mg	-----	-----
Oxido de hierro rojo	-----	-----	0.2 mg	-----

#### ACCION TERAPEUTICA:

**SIMVASTEC®** es un agente reductor del colesterol, derivado sintéticamente de la fermentación de un producto de *Aspergillus terreus*.

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

**Pacientes con Cardiopatía Coronaria en curso o alto riesgo de la misma**

En pacientes con alto riesgo de cardiopatía coronaria (con o sin hiperlipidemia) por ejemplo, pacientes diabéticos, con antecedentes de accidente u otro trastorno cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o cardiopatía coronaria en curso. **SIMVASTEC®** está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total al reducir las muertes por cardiopatía coronaria;
- Reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (un compuesto de infarto de miocardio no fatal, muerte por cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular o procesos de revascularización);
- Reducir el riesgo de eventos coronarios mayores (un compuesto de infarto de miocardio no fatal o muerte por cardiopatía coronaria);
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular;
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria

(incluyendo by-pass arterial coronario, injerto y angioplastia coronaria transluminal percutánea);

- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización periféricos u otros no coronarios;
- Reducir el riesgo de hospitalización por angina de pecho.

En pacientes diabéticos, **SIMVASTEC**® reduce el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares periféricas (un compuesto de procedimientos de revascularización periférica, amputaciones de miembros inferiores o úlceras de piernas).

En paciente hipercolesterolemico con cardiopatía coronaria, **SIMVASTEC**® entelente la progresión de aterosclerosis coronaria, incluyendo la reducción del desarrollo de nuevas lesiones y nuevas oclusiones totales.

#### **Pacientes con Hiperlipidemia:**

• **SIMVASTEC**® esta indicado como adyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, TG y apolipoproteína B (apo B), y para aumentar los niveles de colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigoto (tipo IIa de Fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo II b de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. **SIMVASTEC**® por lo tanto disminuye la proporción LDL/HDL y el colesterol total/HDL.

• **SIMVASTEC**® esta indicado para el tratamiento de pacientes con hipotrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

• **SIMVASTEC**® está indicado para el tratamiento de pacientes con disbetaloproteínemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

• **SIMVASTEC**® también está indicado como adyuvante de la dieta y de otras medidas para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota al reducir los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B.

#### **Pacientes adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota:**

• **SIMVASTEC**® esta indicado como adyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B (apo B), adolescentes de entre 10 y 17 años de edad varones y mujeres pasado un año de la menarca, con hipercolesterolemia familiar heterocigoto si luego de un adecuado tratamiento dietario se presentan los siguientes valores:

Colesterol remanente LDL  $\geq$  190 mg/dl.

Colesterol remanente LDL  $\geq$  160 mg/dl e historia familiar previa de insuficiencia cardiaca o dos o mas factores de riesgo de insuficiencia cardiaca.

El tratamiento busca alcanzar un objetivo mínimo donde el Colesterol-LDL sea en promedio menor a 130 mg/dl.

La edad optima para comenzar la terapia de disminución de lípidos y evitar los riesgos sintomáticos una vez adulto, no ha sido determinado

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:**

Luego de la ingestión oral, **SIMVASTEC**®, una lactona inactiva, es hidrolizada a la forma  $\beta$ -hidroxiácida correspondiente. Este es un metabolito principal y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza un paso temprano que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol.

La forma activa de Simvastatina es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, la enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Debido a que la conversión de HMG-CoA a mevalonato es un paso temprano en la biosíntesis del colesterol, no debe esperarse que el tratamiento con **SIMVASTEC**® cause una acumulación de esteroides potencialmente tóxicos. Además, la HMG-CoA es también rápidamente metabolizada nuevamente a acetil-CoA, la cual participa en muchos procesos biosintéticos del organismo.

La Simvastatina ha demostrado reducir las concentraciones de colesterol-LDL normal y elevado. El colesterol-LDL proviene de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y es catabolizada predominantemente por un receptor a LDL de alta afinidad. El efecto de la Simvastatina podría involucrar ambos procesos, reducción de la concentración de colesterol-VLDL e inducción del receptor a LDL

de alta afinidad, reduciendo la producción y/o aumentando el catabolismo de colesterol-LDL.

Durante el tratamiento con Simvastatina también disminuye la apolipoproteína B, el colesterol-VLDL y los triglicéridos plasmáticos y aumenta el colesterol-HDL.

#### **Farmacocinética:**

Luego de la administración de Simvastatina marcada con C<sup>14</sup> la concentración plasmática máxima de Simvastatina y sus metabolitos se observa aproximadamente a las 4 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10% de la concentración máxima en un lapso de 12 horas. En hombres el 13% de la dosis fue eliminada en orina y el 60% en heces. Esto último representa el equivalente a droga que se excreta en bilis.

La Simvastatina sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, su principal sitio de acción, con la consiguiente eliminación de la droga en la bilis. Por este motivo se estima que la disponibilidad de la droga en la circulación general es baja.

Tanto la Simvastatina como su metabolito beta-hidroxiácido presentan una elevado unión a proteínas plasmáticas (95%). No se han efectuado estudios para determinar si la Simvastatina atraviesa la barrera hematoencefálica o placentaria. Sin embargo cuando Simvastatina marcada radiactivamente se administro en ratas, derivados radioactivos de Simvastatina atravesaron la barrera hematoencefálica.

#### **DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:**

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol conjuntamente con el tratamiento farmacológico.

El rango de dosis habitual es de 5 a 80 mg por día, en una sola toma por la noche.

En todos los casos las dosis debe adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida. Se recomienda controlar periódicamente la colesterolemia y cada cuatro semanas considerar un ajuste de la dosis si fuera necesario

La dosis inicial usualmente recomendada es 20-40 mg en una sola toma por la noche.

En pacientes con riesgo de enfermedad cardiaca, diabetes, insuficiencia en la circulación periférica, historia de accidentes u otras insuficiencias cerebrovasculares, se recomienda comenzar con una dosis de 40 mg/día.

**Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota:** la dosis recomendada es de 40 mg/día administrados en una sola toma por la noche, u 80 mg/día, administrados en tres tomas divididas: 20 mg a la mañana, 20 mg a la tarde y 40 mg a la noche. En este caso **SIMVASTEC**® debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. Aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

En el caso de pacientes adolescentes (10 a 17 años) con esta patología se recomienda usualmente comenzar con una dosis de 10 mg una vez al día por la noche siendo la dosis máxima recomendada 40 mg/día

**Tratamientos con ciclosporina:** el tratamiento debe iniciarse con 5 mg/día y no deben superarse los 10 mg/día.

**Tratamientos con otros hipolipemiantes:** la Simvastatina es efectiva sola o cuando se emplea concomitantemente con resinas secuestradoras de los ácidos biliares. Si Simvastatina se usa asociada gemfibrozil, otros fibratos o dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico (niacina >1 g/día), la dosis de Simvastatina no debe exceder los 10 mg/día

**Pacientes con insuficiencia renal:** debido a que la Simvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, sin embargo se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal severa. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con 5 mg/día y deben ser controlados cuidadosamente.

**Pacientes ancianos:** comenzar el tratamiento con una dosis de 5 mg, ajustando luego la posología según la respuesta. En los pacientes ancianos pueden lograr reducciones máximas del colesterol-LDL con dosis diarias de 20 mg o menos.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a cualquiera de los componentes de

este medicamento o a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.

**Embarazo:** la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuidad de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo no debería tener un gran impacto sobre el resultado de terapias hipolipemiantes de largo plazo. Sin embargo dado que el colesterol y otros productos de su ruta biosintética son componentes esenciales para el desarrollo del feto incluyendo la síntesis de esteroides y membranas celulares Simvastatina esta contraindicada en pacientes embarazadas.

**SIMVASTEC**® debe ser administrada en pacientes en edad fértil solo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

**Lactancia:** **SIMVASTEC**® esta contraindicado durante la lactancia. Debido a que una pequeña cantidad de las drogas de esta clase se excreta en la leche y la posibilidad de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con **SIMVASTEC**® no deben amamantar a sus niños.

**SIMVASTEC**® esta contraindicado en niños ya que no se cuenta con suficiente experiencia clínica en ellos.

#### **ADVERTENCIAS:**

**“Músculo esquelético:** La Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar ocasionalmente miopatía que se manifiesta por dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular asociados con aumento pronunciado de la CPK (>10 veces el límite superior normal). Se ha informado raramente rhabdomyolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria.

El riesgo de miopatía es aumentado por la disminución marcada de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma.

El riesgo de miopatía/rhabdomyolisis es aumentado por el tratamiento concomitante con otras drogas:

**Inhibidores potentes del CYP3A4:** Ciclosporina; itraconazol; ketoconazol; eritromicina; claritromicina; drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona, grandes cantidades de jugo de pomelo (mas de un litro por día).

**Hipolipemiantes que puedan causar miopatías cuando se los administra solos:** Gemfibrozil, otros fibratos, o ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes (> 1g/día).

**Otras drogas:** Amiodarona o verapamilo con altas dosis de Simvastatina.

**El riesgo de miopatía/rhabdomyolisis esta relacionado con la dosis, por lo tanto:**

1- Se recomienda evitar el uso concomitante de **SIMVASTEC**® con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona o grandes cantidades de jugo de pomelo (mas de un litro por día). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina o claritromicina es inevitable, se recomienda suspender el tratamiento con Simvastatina. Se recomienda evitar el tratamiento concomitante con otras drogas que sean inhibidoras potentes del CYP3A4 en dosis terapéuticas, a menos que el beneficio de la asociación sobrepase los riesgos aumentados.

2- La dosis de Simvastatina no debe exceder los 10 mg/día en los pacientes que se encuentren en tratamiento con ciclosporina, gemfibrozil otros fibratos o dosis hipolipemiantes de niacina (>1 g/día). La asociación de Simvastatina con fibratos o niacina debe ser evitada a menos que el beneficio o una alteración adicional de los lípidos sobrepasen el riesgo de la asociación.

La adición de estas drogas a la Simvastatina provee una pequeña reducción adicional del colesterol-LDL, pero mayor reducción de los triglicéridos y aumento del colesterol-HDL.

3- La dosis de Simvastatina no debe exceder los 20 mg/día en pacientes en tratamiento con amiodarona o verapamilo. El uso de dosis mayores debe ser evitado a menos que el beneficio clínico sobrepase el riesgo aumentado de miopatía.

4- Todos los pacientes que inicien el tratamiento o a los que se les aumente la dosis de Simvastatina, deben ser instruidos sobre el riesgo de miopatías y sobre la conveniencia de comunicar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. La Simvastatina debe ser