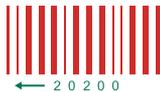


Gemistatin®

Simvastatina 10 y 20 mg



Comprimidos recubiertos - Uso oral

Industria Argentina - Venta bajo receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

GEMISTATIN 10			GEMISTATIN 20				
Simvastatina	10,000 mg	PVP K 30	0,750 mg	Simvastatina	20,000 mg	PVP K 30	1,270 mg
Celulosa microcristalina ph 101	86,220 mg	Alcohol etílico	15,000 mg	Celulosa microcristalina ph 101	84,930 mg	Alcohol etílico	25,400 mg
Agua destilada	15,000 mg	Cloruro de metileno	50,000 mg	Agua destilada	25,400 mg	Cloruro de metileno	81,280 mg
Butilhidroxianisól	0,026 mg	Alcohol isopropílico	25,000 mg	Butilhidroxianisól	0,052 mg	Alcohol isopropílico	37,480 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,500 mg	Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15	3,000 mg	Dióxido de Silicio Coloidal	6,240 mg	Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15	4,520 mg
Estearato de Magnesio	2,000 mg	Dióxido de Titanio	1,800 mg	Estearato de Magnesio	2,080 mg	Dióxido de Titanio	1,200 mg
Ácido cítrico	1,700 mg	Talco	4,000 mg	Ácido cítrico	3,400 mg	Talco	0,400 mg
Crocaramelosa sódica	20,000 mg	Poliethylenglicol 6000	1,000 mg	Crocaramelosa sódica	20,000 mg	Poliethylenglicol 6000	1,500 mg
Ácido ascórbico	3,500 mg			Ácido ascórbico	7,000 mg	Rojo Punzó 4R laca aluminica	0,640 mg
Lactosa monohidrato	125,000 mg			Lactosa monohidrato	120,480 mg	20-30%	

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Hipocolesterolemiante (inhibidor de HMG CoA reductasa).

Código ATC: C10AA01

DESCRIPCIÓN:

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

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

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

CLÍNICA FARMACOLÓGICA:

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS:

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

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

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

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

En este estudio doble ciego con placebo, los pacientes fueron tratados con dieta y Simvastatina 20-40 mg/día (n=2221) o placebo (n=2223) por una duración de 5,4 años. A través del curso del estudio, el tratamiento con Simvastatina condujo a reducciones medias en colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos de 25%, 35% y 10% respectivamente y un aumento medio en colesterol HDL de 8%. Simvastatina redujo significativamente el riesgo de ser sometido a procedimientos de revascularización miocárdica (by-pass - angioplastia) en un 30%.

En un estudio diseñado para evaluar los posibles efectos de Simvastatina sobre las hormonas reproductivas y las características de la esperma en los hombres con antecedentes de hipercolesterolemia hubo una pequeña disminución en el porcentaje de esperma vital y un pequeño aumento en el porcentaje medio de formas anormales, con estos cambios adquiriendo significancia estadística en la semana 14. Sin embargo no hubo ningún efecto en el número o concentración de esperma.

INDICACIONES:

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

1. Reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y eventos cardiovasculares: En pacientes con alto riesgo de eventos coronarios debido a enfermedad coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, antecedentes de enfermedad cerebro vascular, accidente cerebro vascular u otro, simvastatina está indicado para:

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

2. Hiperlipidemia: Simvastatina está indicada para:

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a algún componente de esta medicación.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de transaminasas séricas.
- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: itraconazol, ketoconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa de VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona.
- La administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.
- Embarazo: mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas.
- Lactancia

ADVERTENCIAS:

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

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que tomaban estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurriera una lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con simvastatina, se debe interrumpir la terapia inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa de dicho cuadro no debe reiniciarse el tratamiento con simvastatina. Se debe tener en cuenta que la enzima ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CPK puede indicar miopatía. Al igual que con otros agentes hipolipemiantes, elevaciones moderadas (menos de 3 veces LSN) de las transaminasas séricas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tras el inicio del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no estuvieron acompañados por síntomas y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Sistema musculoso-esquelético: Simvastatina causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular y valores de creatina quinasa (CPK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía raras veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad de las estatinas en el plasma. Los factores predisponentes para miopatía incluyen: la edad avanzada (65 años), el sexo femenino, el hipotiroidismo no controlado y la insuficiencia renal.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis está relacionado con la dosis. El riesgo es mayor en pacientes tratados con dosis de simvastatina de 80 mg en comparación con otras terapias con estatinas con similar o mayor eficacia para reducir el LDL-C y en comparación con las dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina debe utilizarse sólo en pacientes que han estado tomando 80 mg de simvastatina en forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. Sin embargo, si un paciente que tolera bien la dosis de 80 mg de simvastatina necesita iniciar tratamiento con un fármaco que interacciona y está contraindicado o que se asocia con una limitación de la dosis de simvastatina, deben recibir una alternativa de estatina con un menor potencial de interacción farmacológica. Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es elevada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas musculares y la CPK aumentada se resuelven cuando se interrumpe el tratamiento con prontitud. En pacientes que inician tratamiento con simvastatina o cuya dosis se aumenta, debe considerarse la realización de determinaciones periódicas de CPK, pero no hay garantía de que esa vigilancia evitará la miopatía. Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina presentaban complicaciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal, por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estrecha. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse si los niveles de CPK son marcadamente elevados o se diagnostica o sospecha miopatía. La terapia con simvastatina también se debería suspender temporalmente en pacientes que presenten una enfermedad aguda o grave que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como por ejemplo: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos severos, endocrinológicos o electrolíticos, o epilepsia no controlada. La terapia con Simvastatina debería ser interrumpida o discontinuada en cualquier paciente con una condición sugestiva de miopia seria o que tenga un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de una alteración renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desordenes severos metabólicos, endocrino y electrolíticos). Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Función endócrina: los inhibidores de la reductasa HG-CoA interfieren con la síntesis del colesterol y como tal podrían teóricamente mitigar la producción esteroide gonadal y/o

suprarrenal. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que Simvastatina no reduce la concentración de cortisona basal en plasma ni la concentración de testosterona en plasma. Los efectos de inhibidores de la reductasa HM -CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número considerable. Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida simvastatina.

PRECAUCIONES:

General: antes de comenzar con una terapia con Simvastatina, se debería intentar controlar la hipercolesterolemia con una dieta adecuada, ejercicios y una reducción del peso en pacientes obesos, y tratar otros problemas médicos subyacentes. Hipercolesterolemia Homocigota familiar: Simvastatina es menos efectivo en pacientes con Hipercolesterolemia Homocigota familiar, posiblemente porque estos pacientes tienen pocos receptores LDL funcionales. Los pacientes deberían reportar cualquier dolor muscular sin aparente justificación, sensibilidad, o debilidad, particularmente si está acompañada de fiebre o malestar. (Ver advertencias)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

El paciente debería realizar una dieta baja en colesterol antes de recibir simvastatina y debería continuar durante el tratamiento con simvastatina. La dosis de inicio recomendada es de 5-10 mg una vez al día por la noche. El máximo de dosis recomendada es de 40 mg/día. Las dosis deberían ser individualizadas de acuerdo a los niveles de partida de LDL-C, la meta recomendada de la terapia y la respuesta del paciente. Los pacientes que requieren bajar su colesterol LDL de 20% o más para llegar a la meta, deberían comenzar con 10 mg/día de Simvastatina. Una dosis de inicio de 5 mg/día debería considerarse para pacientes que requieren reducciones muy pequeñas y para los más mayores. Se deberían hacer ajustes cada 4 semanas o más. Se deben monitorear los niveles de colesterol periódicamente y se debería considerar la reducción de la dosis de Simvastatina si el colesterol cae significativamente por debajo del objetivo. Pacientes con enfermedades coronarias e hipercolesterolemia fueron tratados con una dosis de inicio de 20 mg de simvastatina o menos. **Recomendaciones generales:** en los mayores, las reducciones máximas pueden ser adquiridas con dosis diarias de 20 mg de Simvastatina o menos.

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

-En pacientes que toman verapamil o diltiazem la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg/día.
-En pacientes que toman amiodarona, amlodipina o ranolazina la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día.
-Uso concomitante contraindicado: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol.

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

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

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

Adolescentes (10-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota: La dosificación inicial usual recomendada es 10 mg una vez al día por la noche. El intervalo de dosis recomendado es de 10 a 40 mg/día, la dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con la meta recomendada del tratamiento. Los ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

Pacientes chinos que toman productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis 1 g/día) u otros productos que contengan niacina: Debido a un mayor riesgo de miopatía en pacientes chinos que toman simvastatina 40 mg coadministrado con modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis 1 g/día) u otros productos que contengan niacina, se debe tener precaución y en estos casos las dosis de simvastatina no deben ser superiores a los 20 mg/día. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir 80 mg de simvastatina coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis 1 g/día) u otros productos que contengan niacina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina o danazol: Simvastatina, como varios otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es un sustrato de CYP3A4. La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad CYP3A4, por lo tanto no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4. El aumento de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, particularmente con dosis altas de simvastatina. El uso concomitante de drogas con un potente efecto inhibidor de CYP3A4 está contraindicado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse por el tiempo que dure dicho tratamiento. Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha demostrado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina in vitro (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente la concentración plasmática de simvastatina. Se recomienda el ajuste de la dosis de simvastatina durante el uso concomitante de voriconazol y simvastatina para reducir el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

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

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

Gemfibrozil: está contraindicada su administración con simvastatina.

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

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

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

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

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

Anticoagulantes cumarínicos: en dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, Simvastatina 20—40 mg/día potenció el efecto de anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina aumentó de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los estudios realizados a los voluntarios y pacientes respectivamente. En pacientes anticoagulados con cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de comenzar el tratamiento con simvastatina y con una frecuencia suficiente al principio del tratamiento para asegurarse que no aparezca ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que el tiempo de protrombina sea estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambiase o se suspendiera el mismo procedimiento se debe repetir.

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

Toxicidad: Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la Fertilidad: en un estudio de carcinogénesis durante 72 semanas con ratones a quienes se les administró dosis diarias de 25, 100 y 400 mg/kg, el cual resultó en niveles de droga plasmática aproximadamente 3, 15 y 33 veces más alto respectivamente que la concentración de droga en plasma en humanos después de dosis de 40 mg, se observó un incremento de la incidencia de carcinomas de hígado de hembras que recibieron dosis altas y en machos que recibieron dosis altas y medias. Existen pocos reportes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina o a otra estatina estructuralmente relacionada, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, muertes fetales y mortinatos no fue superior a la esperada en la población general. Sin embargo, el estudio sólo fue capaz de excluir un riesgo de 3 a 4 veces mayor de anomalías congénitas sobre la tasa basal. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando el embarazo fue identificado.

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

Embarazo: Categoría X de la FDA. Simvastatina no fue teratogénico en ratas a dosis de 25 mg/kg/día o en conejos a dosis superiores a 10 mg/kg./día. Estas dosis resultan ser 6 veces en ratas y 4 veces en conejos la exposición humana basada en mg/m2. Ha habido un reporte de malformación congénita en un bebe cuya madre había tomado otro inhibidor de la reductasa HMG-CoA con dextroanfetamina sulfato dentro del primer trimestre del embarazo. Simvastatina está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los fármacos hipolipemiantes no ofrecen ningún beneficio durante el embarazo, ya que los derivados del colesterol y el colesterol son necesarios para el desarrollo normal del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto en resultados a largo plazo de la terapia de la hipercolesterolemia primaria. No hay estudios adecuados y bien controlados de uso de simvastatina durante el embarazo, sin embargo, hay informes aislados de anomalías congénitas en los bebés expuestos a las estatinas en el útero. El colesterol y triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y los derivados del colesterol y el colesterol son esenciales para el desarrollo del feto. Debido a que las estatinas disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, simvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se utilizara simvastatina durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. En las mujeres en edad fértil, que requieren tratamiento con simvastatina por un trastorno de los lípidos, se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz. Para las mujeres que intentan concebir, debe ser considerada la interrupción del tratamiento con simvastatina. Si se produce un embarazo, simvastatina debe suspenderse inmediatamente la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

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

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de la simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado. Los pacientes tratados con simvastatina presentaron un perfil de reacciones adversas similar al de los pacientes tratados con placebo. No se han estudiado dosis superiores a 40 mg en esta población. En este estudio controlado limitado, no hubo un efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes tanto varones como mujeres, ni en la duración del ciclo menstrual en las niñas. Mientras reciban tratamiento con simvastatina, los adolescentes deberían recibir asesoramiento sobre métodos anticonceptivos apropiados. Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años de edad, ni en niñas que no hubieran tenido su menarca.

Uso geriátrico: En estudios clínicos no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores. Debido a que la edad avanzada (65 años) es un factor predisponente a la miopatía, simvastatina debe ser prescrito con precaución en los ancianos.

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos previos al lanzamiento de mercado y sus extensiones (2.423 pacientes con un seguimiento de 18 meses de duración), 1,4% de los mismos debieron discontinuar el tratamiento debido a las experiencias adversas atribuibles a Simvastatina. Las reacciones adversas siempre han sido suaves y pasajeras. Simvastatina ha sido evaluada con respecto a sus reacciones adversas serias y por lo general ha sido bien tolerada. Los siguientes efectos han sido reportados con drogas de este tipo, pero no todos estos efectos han sido necesariamente asociados con la terapia con Simvastatina. Las reacciones adversas más comunes que motivaron la suspensión del tratamiento fueron: trastornos gastrointestinales (0,5%), mialgia (0,1%) y artralgia (0,1%).La mayor frecuencia de reacciones adversas (incidencia 5%) en ensayos clínicos controlados con simvastatina fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (9,0%), cefalea (7,4%), dolor abdominal (7,3%), constipación (6,6%) y náuseas (5,4 %). En un estudio clínico en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que fueron tratados con simvastatina la incidencia de miopatía (definida como la debilidad muscular inexplicable o dolor con una CPK > 10 veces el límite superior de lo normal [LSN]) en pacientes tratados con 80 mg/día fue de aproximadamente 0,9% frente al 0,02% para los pacientes tratados con 20 mg/día. La incidencia de rabdomiólisis (definida como miopatía con una CPK > 40 veces el LSN) en pacientes tratados con 80 mg/día fue de aproximadamente 0,4% en comparación con 0% de los pacientes tratados con 20 mg/día. La incidencia de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, fue más alta durante el primer año y luego se redujo considerablemente durante los años de tratamiento posterior. En este ensayo, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos. Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida)

Esqueleto: mialgia, miopatía, rabdomiólisis, artralgias.

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

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

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

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

Ojos: progresión de cataratas, oftalmoplegia.

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

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

Experiencia post-comercialización: Debido a que las reacciones a continuación son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la simvastatina: alopecia, prurito, cambios en la piel (por ejemplo, nódulos, decoloración, sequedad de piel/mucosas, cambios en las uñas/pelo), mareos, calambres musculares, mialgia, pancreatitis, parestesia, neuropatía periférica, vómitos, anemia, disfunción eréctil, enfermedad pulmonar intersticial, rabdomiólisis, hepatitis/ictericia, insuficiencia hepática fatal y no fatal, y depresión. Raramente se ha informado un aparente síndrome de hipersensibilidad que ha incluido algunas de las siguientes características: anafilaxis, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positivo, aumento de velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, enrojecimiento, malestar general, disnea, necrólisis epidérmica tóxica, y eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens- Johnson. Ha habido raros reportes post-comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los síntomas son generalmente no graves y reversibles con la suspensión de estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a 1 año) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_nef/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS:

Letalidad significativa fue observada en ratas luego de una dosis oral de 9 g/m2. Ninguna evidencia de letalidad fue observada en ratas o perros tratados con dosis de 30 y 100 g/m2, respectivamente. Unos pocos casos de sobredosis con Simvastatina fueron reportados; ningún paciente tuvo algún síntoma específico, y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima tomada fue de 450 mg. No hay ningún tratamiento específico para casos de sobredosis que se pueda recomendar. La dialisibilidad de Simvastatina y sus metabolitos en el hombre no se conoce todavía. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

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

Este medicamento no puede repetirse sin mediar una nueva receta.

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

Última actualización, septiembre 2016.



GÉMINIS FARMACÉUTICA S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

2da Rivadavia 23.333 (B1714GJI) - Ituzaingó
Pcia. de Buenos Aires
Tel y Fax: 54 (011) 4458-3907/4623-5046/2150-6625

Dirección Técnica: Liliana B. Aznar, Farmacéutica
Elaborado en Galicia n° 2652 . Ciudad de Bs.As.