

Simvastatina Ethical

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Simvastatina 20 mg y 40 mg, respectivamente

Excipientes, c.s.

PROPIEDADES

Es un agente reductor de los lípidos derivado sintéticamente de la fermentación de un producto del *Aspergillus terreus*.

Su forma activa 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 vía de biosíntesis del colesterol, no se espera que la terapia con este producto cause una acumulación de esteroides potencialmente tóxicos. Además, la HMG-CoA es también metabolizada fácilmente a acetyl-CoA, el cual participa en muchos procesos de biosíntesis en el cuerpo.

FARMACOCINETICA

Después de la ingestión oral, es hidrolizada a la forma β-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. Estudios clínicos demuestran que es altamente efectivo para reducir el colesterol total en el suero (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), los triglicéridos (TG), y la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), y aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) tanto en hipercolesterolemia heterocigota familiar y no familiar, como en hiperlipidemia mixta cuando el colesterol elevado es preocupante y la dieta sola fue insuficiente. Se observaron respuestas notables en 2 semanas, y respuestas terapéuticas máximas ocurrieron en 4-6 semanas. La respuesta se mantiene durante la continuación de la terapia. Cuando se detiene la terapia, el colesterol y los lípidos vuelven a sus valores pre-tratamiento.

En estudios animales, después de la dosis oral, tiene una alta selectividad por el hígado, donde alcanza concentraciones sustancialmente altas comparado con otros tejidos. Pasa una extensa extracción en el hígado, el sitio principal de acción, con excreción subsiguiente del medicamento en la bilis. Se ha encontrado que la exposición sistémica de la forma activa de esta sustancia en el hombre es menos del 5% de la dosis oral. De esto, el 95% se une a las proteínas del plasma humano.

INFORMACION CLINICA

INDICACIONES

Enfermedad coronaria: En pacientes con enfermedad coronaria está indicado para: reducir el riesgo de muerte; riesgo de muerte coronaria y de infarto del miocardio no fatal; riesgo de accidentes cerebrovasculares e isquemia cerebral transitoria (ICT); riesgo de sufrir procedimientos de revascularización miocárdica (bypass arterial coronario y angioplastia coronaria transluminal percutánea), y retrasar la progresión de la aterosclerosis coronaria, incluyendo la reducción del desarrollo de nuevas lesiones y de oclusiones totales.

Hiperlipidemia: Está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir el C-total elevado, C-LDL, TG, y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C- HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica (tipo IIa de Fredrickson) o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIb de Fredrickson) cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. Por lo tanto, disminuye la proporción C-LDL-C:HDL y el C-total-C-HDL. En el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson), en el tratamiento de pacientes dislipoproteíneemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson) y también como coadyuvante a la dieta y a otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica para disminuir el C-total elevado, C-LDL y las Apo B.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia (ver PRECAUCIONES).

EFFECTOS INDESEABLES

Es generalmente bien tolerado; en la mayor parte, los efectos colaterales han sido leves y transitorios. Menos de un 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos controlados debido a efectos colaterales atribuibles a este producto.

En los estudios clínicos controlados pre-mercado, los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia de 1% o más y considerados por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionados con el medicamento fueron: dolor abdominal, constipación y flatulencia. Otros efectos colaterales que ocurrieron en 0.5 a 0.9% de los pacientes fueron astenia y cefalea. Los siguientes efectos colaterales adicionales fueron reportados tanto en los estudios clínicos no controlados como en el mercado: náuseas, diarrea, rash, dispepsia, prurito, alopecia, mareos, calambres musculares, mialgias, pancreatitis, parestesias, neuropatía periférica, vómitos y anemia. Un síndrome de hipersensibilidad aparente se ha reportado raramente el cual ha incluido algunas de las siguientes formas: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento en la VES, artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea y malestar.

PRECAUCIONES

Efectos musculares: Esta sustancia y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ocasionalmente causan miopatía, la cual es manifestada por dolor muscular o debilidad asociada con elevación importante de la creatina kinasa (CK) (> 10 veces mayor que el Límite Superior Normal [LSN]). Rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal secundaria o mioglobinuria, ha sido reportada raramente.

Miopatía causada por interacción con medicamentos: La incidencia y la severidad de la miopatía se aumenta con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con medicamentos que puedan causar miopatía cuando se administran solos, tales como gemfibrozil y otros fibratos, y dosis reductoras de lípidos (> 1 g/ día) de niacina (ácido nicotínico). Además, el riesgo de miopatía podría aumentar con altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en el plasma. Esta sustancia y otros inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA son metabolizados por la isoforma 3A4 del citocromo P-450 (CYP3A4). Ciertos medicamentos que son inhibidores potentes de esta vía metabólica pueden aumentar el nivel de actividad plasmático de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y podrían aumentar el riesgo de miopatía. Estos incluyen ciclospiroina, los azoles antifúngicos itraconazol y ketoconazol, los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, y el antihipertensivo nefazodona.

Reducción del riesgo de miopatía:

Medidas generales: Los pacientes que inician la terapia con esta sustancia deben ser advertidos sobre el riesgo de miopatía e informados que reporten rápidamente dolor muscular inexplicado, sensibilidad o debilidad. Un nivel de CK diez veces por encima del LSN en un paciente con síntomas musculares inexplicados indica miopatía. La terapia debe discontinuarse si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes fueron rápidamente discontinuados del tratamiento, los síntomas musculares y la CK aumentada fueron resueltos.

De los pacientes con rbadomiólisis, muchos tenían historia médica complicadas. Algunos tenían insuficiencia renal preexistente, usualmente como consecuencia de la diabetes de larga evolución. En tales pacientes, aumentos de la dosis requieren cuidado. Además, ya no hay consecuencias adversas por una breve discontinuación de la terapia, el tratamiento debe detenerse pocos días antes de que se realice una cirugía electiva importante y cuando cualquier condición médica o quirúrgica importante sobreviene.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacción con medicamentos (ver antes): Los médicos que consideran la terapia combinada con esta sustancia y cualquiera de los medicamentos que interactúe con ella, deberán evaluar los beneficios y los riesgos posibles, y deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes por cualquier signo o síntoma de dolor muscular particularmente durante los meses iniciales de terapia y durante cualquier período en que se aumentan las dosis de cualquier medicamento. Determinaciones periódicas de la CK deben considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tales determinaciones vayan a prevenir la miopatía. El uso combinado con fibratos o niacina debe evitarse a menos que el beneficio de tratar de alcanzar una mayor alteración en la concentración de los lípidos sobrepase el riesgo de esta combinación de medicamentos. La combinación de fibratos o niacina con dosis bajas de simvastatina ha sido usada sin causar miopatía en pequeños estudios de corta duración con monitoreo cuidadoso. El agregar estos medicamentos a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa típicamente aporta poca reducción adicional en el C-LDL, pero mayores reducciones en los triglicéridos y mayores aumentos en el C-HDL pueden obtenerse. Si uno de estos medicamentos debe usarse con simvastatina, la experiencia clínica sugiere que el riesgo de miopatía es menor con niacina que con los fibratos.

En pacientes que están tomando concomitantemente ciclospiroina, fibratos o niacina, la dosis de simvastatina debe generalmente no exceder los 10 mg/día (ver Uso y Dosis, Terapia concomitante), ya que el riesgo de miopatía aumenta sustancialmente a dosis mayores. No se recomienda el uso concomitante de simvastatina con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona. Si no hay una alternativa a un tratamiento de corta duración con itraconazol, ketoconazol, eritromicina o claritromicina, se puede suspender la terapia por un período de tiempo corto ya que no se conocen consecuencias adversas de una interrupción corta de la terapia a largo plazo para disminuir el colesterol. El uso concomitante con otros fármacos que a dosis terapéuticas tienen un efecto inhibitorio de la CYP3A4, debe evitarse a menos que los beneficios de la terapia combinada superen el riesgo.

Efectos hepáticos: En los estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían esta sustancia. Cuando la terapia era interrumpida o discontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de función hepática anormales previo a la terapia y/o consumían cantidades sustanciales de alcohol. Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semianualmente) durante el primer año de tratamiento o hasta un año después de la última elevación en la dosis en todos los pacientes. Pacientes con la dosis de 80 mg deberán examinarse adicionalmente al 3^{er} mes. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas; y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para su uso.

Como con otros agentes que bajan los lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

COMPRIMIDOS

HIPERCOLESTEROLEMIANTE

Evaluaciones oftálmicas: En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que esta sustancia tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

USO EN EMBARAZO, LACTANCIA, EN NIÑOS Y EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Está contraindicado contra el embarazo.

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el objetivo de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Además, el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares. Debido a la capacidad de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA tales como este producto para disminuir la síntesis del colesterol y posiblemente otros productos de la biosíntesis del colesterol, está contraindicado durante el embarazo. Debe ser administrado a mujeres en edad reproductiva solamente cuando tales pacientes tienen pocas posibilidades de concebir. Si la paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, debe discontinuarse inmediatamente y debe avisarse al paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Pocos reportes se han recibido de anomalías congénitas en infantes cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver Contraindicaciones). En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a este producto u otro inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA estructuralmente relacionados, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muerte fetal / abortos retenidos no excedieron lo que se espera en la población general. Como datos sobre la seguridad en mujeres embarazadas no han sido establecidos y ya que, no hay un beneficio aparente de la terapia con este producto durante el embarazo, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente apenas se reconozca el embarazo. No se sabe si esta sustancia o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando este producto no deben amamantar a sus niños (ver Contraindicaciones).

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

Hasta la fecha no está recomendado usar en niños.

Para los pacientes mayores de 65 años que recibieron esta sustancia en los estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles de C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población en general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversas clínicos o de laboratorio.

INTERACCIONES

Gemfibrozil y otros fibratos, dosis de niacina (ácido nicotínico, = 1 g/día) que bajan los lípidos: Estos medicamentos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con simvastatina, probablemente porque pueden producir miopatía cuando se administran solos (ver Precauciones, Efectos musculares). No hay evidencia que sugiera que estos agentes afecten la farmacocinética de simvastatina.

Interacciones con el CYP3A4: No tiene un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4; por eso no se anticipa que afecte los niveles plasmáticos de otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4. Sin embargo, la simvastatina en si misma es un sustrato para CYP3A4. Inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar el riesgo de miopatía porque aumentan los niveles plasmáticos de la reductasa HMG-CoA (que tiene una actividad inhibitoria) durante la terapia. Estos incluyen ciclospiroina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, y nefazodona (véase Precauciones, Efectos musculares).

El jugo de pomelo (toronja) contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por 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 HMG-CoA, medido por el área bajo la curva de la concentración-tiempo) y no tienen relevancia clínica. Sin embargo, cantidades muy altas (más de un litro diario) pueden aumentar significativamente el nivel plasmático de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA durante la terapia, y deben ser evitadas (ver Precauciones, efectos musculares).

Derivados cumarínicos: En dos estudios clínicos, uno con voluntarios normales y otro con pacientes hipercolesterolemicos, 20-40 mg/día potenció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado con el Rango Normalizado Internacional (INR), aumentó desde una línea basal de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los voluntarios y pacientes del estudio, respectivamente. En pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar con esta sustancia y lo suficientemente frecuente durante la terapia para asegurarse de que no haya alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden ser monitorizados a los intervalos recomendados usualmente para los pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se discontinúa la dosis debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con esta sustancia no se ha asociado con sangrados o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

SOBREDOSIS

Pocos casos de sobredosis han sido reportados; ningún paciente ha tenido algún síntoma específico y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima tomada fue de 450 mg. Deben adoptarse medidas generales.

USO Y DOSIS

El paciente debe ser colocado en una dieta estándar reductora del colesterol, antes de recibir el producto y debe continuar esta dieta durante el tratamiento.

Enfermedad coronaria: Los pacientes con EC pueden ser tratados con una dosis inicial de un comprimido de 20 mg/día administrados como dosis única en la noche. Ajustes en la dosis, si son necesarios, deben hacerse a intervalos de no menores de 4 semanas, a un máximo de 80 mg/día administrados como una dosis única en la noche. Si los niveles de C-LDL bajan de 75 mg/dL (1.94 mmol/L) o los niveles de C-total bajan de 140 mg /dL (3.6 mmol/L) se debe considerar la reducción de la dosis.

Hiperlipidemia: La dosis inicial usual es de un comprimido de 20 mg/día administrada como una dosis única en la noche. Los pacientes que requieren solo una reducción moderada de C-LDL pueden comenzar con 10 mg. Ajustes de la dosis, si son necesarios, deben hacerse como se especificó antes (ver Uso y Dosis, Enfermedad coronaria).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: Basado en los resultados de estudios clínicos controlados, la dosis recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de un comprimido de 40 mg/día en las noches ó 80 mg/día en 3 dosis divididas de 20 mg y una dosis en la noche de 40 mg. En estos pacientes, debe utilizarse como coadyuvante con otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles.

Terapia concomitante: Es efectivo por si solo o en combinación con secuestradores de los ácidos biliares. En los pacientes que están tomando ciclospiroina, fibratos o niacina concomitantemente con este producto, la dosis máxima recomendada es de 10 mg/día (ver PRECAUCIONES, Efectos musculares e Interacciones).

Dosis en insuficiencia renal: Debe a que no se excreta significativamente por vía renal, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y si así se juzga, administradas cuidadosamente.

VIA DE ADMINISTRACION

Oral.

Antes de consumir este o cualquier otro medicamento, debe siempre consultar a su médico.

En caso de un marcado efecto secundario, sea este por sobredosis o reacción particular, acuda inmediatamente a su médico.

INFORMACION FARMACEUTICA

DURACION DE ESTABILIDAD

Verificar fecha de vencimiento señalada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor o igual a los 30°C.

PRESENTACION

Caja conteniendo 2 tirillas de 10 comprimidos.

NOTA IMPORTANTE

Note producto se encuentra envasado y protegido en una adecuada y rigurosa laminación, especialmente diseñada para evitar su exposición con la luz y humedad, descartando además que por descuidos involuntarios los niños puedan acceder al mismo.

NUMEROS DE REGISTRO SANITARIO

Comprimidos de 20 mg: 2009-0108

Comprimidos de 40 mg: 2009-0109

Registro Industrial No. 14109

Venta por receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricado por Ethical Pharmaceutical, S.R.L.

de República Dominicana.

Doc. No.: YDP2481

Rev.: C

Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. de Mercado

Ethical

Pi000415