



Vasotenal

Simvastatina

Vía oral

Comprimidos recubiertos 5, 10 y 20 mg

Fórmulas

Vasotenal 5 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Simvastatina 5 mg. Excipientes: Lactosa; Butil hidroxí anisol; Ácido ascórbico; Ácido cítrico; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Polietilenglicol 6000.

Vasotenal 10 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Simvastatina 10 mg. Excipientes: Lactosa; Butil hidroxí anisol; Ácido ascórbico; Ácido cítrico; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro rojo; Polietilenglicol.

Vasotenal 20 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Simvastatina 20 mg. Excipientes: Lactosa; Butil hidroxí anisol; Ácido ascórbico; Ácido cítrico; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro rojo; Polietilenglicol 6000.

Acción terapéutica

Hipolipemiente.

Indicaciones

El tratamiento con hipolipemiantes está destinado a los pacientes con riesgo aumentado de padecer eventos clínicos relacionados con la arteriosclerosis en función de la colesterolemia, la presencia de enfermedad coronaria u otros factores de riesgo. Los medicamentos hipolipemiantes deben ser usados como complemento de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas ha resultado insuficiente.

Enfermedad cardíaca coronaria: En los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria e hipercolesterolemia **Vasotenal** está indicado para reducir el riesgo de mortalidad total al disminuir la muerte de origen coronario; reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal; reducir el riesgo de ser sometido a procedimientos de revascularización miocárdica y reducir el riesgo de ictus o crisis isquémicas transitorias.

Hiperlipidemias: En las hiperlipidemias **Vasotenal** está indicado como un complemento de la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol-LDL, las apolipoproteínas B y los triglicéridos y para aumentar el colesterol-HDL, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterozigota familiar y no familiar) y en las dislipidemias mixtas (tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson).

Vasotenal también está indicado para reducir el colesterol total y el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej.: Aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento deben excluirse las hipercolesterolemias secundarias (por ej.: Diabetes mellitus no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico,

disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos con drogas, alcoholismo) y debe realizarse la determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos. En muchos pacientes con hipertrigliceridemia, el colesterol-LDL puede estar bajo o normal aunque el colesterol total se encuentra elevado. En estos casos **Vasotenal** no está indicado.

La determinación de los lípidos debería realizarse a intervalos no menores de 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

Acción farmacológica

La Simvastatina es un hipolipemiente perteneciente al grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La Simvastatina es una lactona inactiva que, después de la ingestión oral, es hidrolizada a su β -hidroxiácido activo correspondiente. Este es un inhibidor potente de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Esta conversión es un paso temprano y limitante de la biosíntesis de colesterol. La Simvastatina ha demostrado disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL y apolipoproteína B. Además, durante el tratamiento con Simvastatina se ha observado reducción del colesterol-VLDL y de los triglicéridos plasmáticos y aumento del colesterol-HDL.

Farmacocinética:

Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con C^{14} 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. 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 β -hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos activos principales son el β -hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetil y 6-oxometileno. Luego de la administración oral, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces.

Posología y forma de administración

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con **Vasotenal** y continuarlo mientras dure el tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 5-10 mg, una vez por día, en una sola toma por la noche. En los pacientes que requieran una reducción del colesterol-LDL de 20% o más la dosis inicial debería ser de 10 mg/día.

El rango de dosis habitual es de 5 a 80 mg por día, en una sola toma por la noche. Los dosis deben adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida. Los ajustes de la dosis deben realizarse a intervalos de cuatro semanas o mayores. Se recomienda controlar periódicamente la hipercolesterolemia y considerar la reducción de la dosis de **Vasotenal** si el colesterol disminuye a valores significativamente menores de los esperados.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: La dosis recomendada es de 40 mg/día administrados en una sola toma a 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 esta indicación **Vasotenal** debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

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

Tratamiento con ciclosporina: En los pacientes en tratamiento con ciclosporina, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg/día y no deben superarse los 10 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

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

los 10 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

Tratamiento con amiodarona o verapamilo: En los pacientes en tratamiento concomitante con amiodarona o verapamilo la dosis de **Vasotenal** no debe exceder los 20 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

Pacientes con insuficiencia renal: Debido a que la Simvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis de **Vasotenal** en pacientes con insuficiencia renal leve a 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 (ver Advertencias, Músculo esquelético).

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: **Vasotenal** está contraindicado durante el embarazo. La administración de **Vasotenal** a mujeres en edad fértil se realizará sólo 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 ser interrumpido de inmediato. Lactancia: **Vasotenal** está 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 **Vasotenal** no deben amamantar a sus niños.

Vasotenal está contraindicado en niños y adolescentes, en razón de no contarse 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 un aumento raramente de la CPK (> 10 veces el límite superior normal). Se ha informado raramente rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria. El riesgo de miopatía es aumentado por la disminución marcada de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma. El riesgo de miopatía/rhabdomiolisis 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 (más de 1 litro por día).

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

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

El riesgo de miopatía/rhabdomiolisis está relacionado con la dosis.

Por lo tanto,

1) Se recomienda evitar el uso concomitante de **Vasotenal** con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona o grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 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 encuentran en tratamiento con ciclosporina, gemfibrozil, otros fibratos o dosis hipolipemiantes de niacina (> 1g/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 miopatía y sobre la conveniencia de comunicar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. La Simvastatina debe ser 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.

En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven y la CPK se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento precozmente. Debe considerarse la determinación periódica de la CPK al iniciar el tratamiento y cuando se aumentan las dosis, aunque este control no asegura la prevención de la miopatía.

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.

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 temporariamente discontinuado unos pocos días antes de la cirugía mayor programada o cuando sobrevienen condiciones médicas o quirúrgicas mayores. Disfunción hepática:

Se han informado muy 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 de 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.

Vasotenal debe ser administrado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o el aumento de las transaminasas de origen desconocido son contraindicaciones para usar **Vasotenal**.

Como sucede con otros hipolipemiantes, se han informado aumentos moderados (menores a tres veces el límite superior normal) de las transaminasas con el tratamiento con Simvastatina. Estos cambios aparecen rápidamente tras el inicio del tratamiento, son generalmente transitorios, no se acompañan de síntomas y no requieren la interrupción del 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 **Vasotenal**.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente al médico la aparición de 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 **Vasotenal**.

Embarazo y lactancia: La Simvastatina está contraindicada en el embarazo y la lactancia (ver Contraindicaciones).

Uso pediátrico: La Simvastatina está contraindicada en niños y adolescentes (ver Contraindicaciones).

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 inhibitorias de la proteasa, nefazodona,

grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro/día) pueden aumentar el riesgo de miopatía por reducción de la eliminación de Simvastatina.

Interacciones con drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía 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_{max} 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 fue 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 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 protrombina antes de iniciar el tratamiento con Simvastatina y luego con una frecuencia suficiente durante el período inicial de 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 en pacientes que no toman anticoagulantes.

Reacciones adversas

Vasotenal es generalmente bien tolerado. En ocasiones (cerca 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, miopatía necrotizante inmunomediada.

Neurológicos: Disfunción de ciertos pares craneales (incluyendo alteraciones del gusto, de los movimientos extra-oculares y paresia facial), temblor, mareos, vértigo, disminución de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, parálisis de nervios periféricos, trastornos psíquicos, ansiedad, insomnio, depresión.

Reacciones de hipersensibilidad: Raramente se ha informado un síndrome de hipersensibilidad que incluyó una o más de las siguientes características: Anafilaxia, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, flushing, malestar, disnea, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinales: Pancreatitis, hepatitis, incluyendo hepatitis crónica activa, ictericia colestática, transformación grasa del hígado y, raramente, cirrosis, necrosis hepática fulminante, hepatoma, anorexia, vómitos.

Piel: Alopecia, prurito. Se han informado una variedad de cambios en la piel (nódulos, decoloración, sequedad de piel y mucosas, cambios en pelos y uñas).

Aparato reproductor: Ginecomastia, disminución de la libido, disfunción eréctil.

Ojos: Progresión de las cataratas (opacidades del cristalino), oftalmoplejía.

Anormalidades de laboratorio: Aumento de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, de la g-glutamyl transpeptidasa y de la bilirrubina; anomalidades en las pruebas de función tiroidea.

Pruebas de laboratorio: Aumento marcado y persistente de las transaminasas (ver Advertencias). Alrededor del 5% de los pacientes presentó elevación de la CPK de 3 o más veces el valor normal en una o más ocasiones, este aumento es atribuible a la fracción no cardíaca de la CPK. Generalmente no se informó dolor o disfunción muscular.

Tratamiento hipolipemiente concomitante: No se observaron reacciones adversas particulares cuando la Simvastatina se administró concomitantemente con colestiramina. Las reacciones adversas observadas fueron las informadas previamente con Simvastatina o colestiramina. Debe evitarse la asociación de dosis de Simvastatina mayores de 10 mg/día con gemfibrozil, otros fibratos o dosis hipolipemiantes (> 1g/día) de niacina (ver Advertencias, Músculo esquelético).

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_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html.

Sobredosificación

Se han informado unos pocos casos de sobredosis de Simvastatina en seres humanos, sin presentarse síntomas específicos. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima administrada fue de 450 mg. Se desconoce si la Simvastatina y sus metabolitos son dializables.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones

Vasotenal 5 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color blanco, codificados V 5 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Vasotenal 10 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color rosado pardo, codificados V 10 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Vasotenal 20 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color rosado oscuro, codificados V 20 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Venta bajo receta. *Industria Argentina.*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 40.818.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última actualización: Octubre de 2016.

Producto medicinal.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1162101878
12688 0117



33



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA