



SIMVASTATINA LAM[®]

Simvastatina
Vía oral

FÓRMULAS	SIMVASTATINA LAM [®] 20 MG Comprimido recubierto	SIMVASTATINA LAM [®] 40 MG Comprimido recubierto
Simvastatina	20 mg	40 mg
Excipientes C.S.P	1 Comp.	1 Comp.

DESCRIPCIÓN

La simvastatina es un agente antilipidémico oral que inhibe la HMG-CoA reductasa. La simvastatina es un derivado metilado de la lovastatina, siendo ambos fármacos pro-fármacos que requieren hidrólisis para su activación. La simvastatina es utilizada para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y es eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, reduciendo los niveles de las LDLs, de los triglicéridos y de la apolipoproteína B. Después de la atorvastatina, la simvastatina es el más potente de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

INDICACIONES

SIMVASTATINA LAM[®] está indicada en el tratamiento de los niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta) junto con la dieta, cuando la dieta o el ejercicio no han reducido el colesterol. Tratamiento de los niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia familiar homocigota) junto con la dieta y otros tratamientos para reducir el colesterol. La prevención de problemas cardiovasculares y muerte cardiovascular en pacientes con arterioesclerosis o diabetes, con niveles de colesterol altos o normales, junto con otros tratamientos.

POSOLOGÍA

Tratamiento de la hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y/o hipertrigliceridemia concomitante a una dieta controlada (pacientes con hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta -tipo Fredrickson IIa y IIb-, hipertrigliceridemia con VLDL aumentadas - tipo Fredrickson IV - o beta-dislipoproteinemia primaria - tipo Fredrickson III):

Adultos: las dosis iniciales recomendadas son entre 5 y 40 mg/día, en una sola dosis a la hora de acostarse. Las dosis deben ser ajustadas hasta conseguir los niveles de colesterol asociados a las LDLs recomendados. Los pacientes en los que es necesaria una reducción del colesterol total mayor del 45% pueden comenzar con una dosis inicial de 40 mg una vez al día. Los pacientes mayores y los que necesiten una menor reducción del colesterol pueden iniciar el tratamiento con 5 mg al día. Las dosis usuales oscilan entre 5 y 80 mg/día. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o fármacos inmunosupresores deberán iniciar el tratamiento con 5 mg/día sin sobrepasar los 10 mg/día. Los ancianos suelen ser más sensibles a los efectos farmacológicos de la simvastatina, de manera que las dosis deberán ser individualizadas hasta conseguir los niveles de colesterol deseados.

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y eficacia. En un estudio en 16 niños de < 17 años se administraron dosis media de simvastatina de 16 mg/día durante 2 años. Se observaron reducciones del 37% en las LDLs, mientras que las HDLs aumentaron en un 22%. No se observaron efectos secundarios si alteraciones del crecimiento.

Tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:

Adultos: se recomiendan unas dosis de 40 mg una vez al día u 80 mg/día divididos en tres dosis, 2 de 20 por la mañana y al mediodía y una de 40 mg por la noche. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o ciclosporina deberán iniciar el tratamiento con 5 mg y no deberán exceder los 10 mg/día. Los ancianos son más susceptibles a los efectos de la simvastatina, debiéndose individualizar las dosis.

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y eficacia de la simvastatina en esta indicación.

Para retardar la progresión de la arteriosclerosis coronaria:

Adultos: inicialmente 20 mg una vez al día por la noche. Las dosis se deben individualizar hasta conseguir que las LDLs < 100 mg/dL. Si se requieren reajustes de las dosis estos se llevarán a cabo a intervalos de 4 semanas. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o ciclosporina deberán iniciar el tratamiento con 5 mg y no deberán exceder los 10 mg/día. Los ancianos son más susceptibles a los efectos de la simvastatina, debiéndose individualizar las dosis. Se ha administrado dosis de 40 mg/día durante años siendo la medicación bien tolerada.

Prevención del infarto y del ictus:

Adultos: la dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día por la noche. Las dosis deben ser ajustadas hasta conseguir reducir las LDLs < 100 mg/dL. Las dosis usuales oscilan entre 5 y 40 mg/día. En los pacientes en los que sea necesaria una reducción de las LDLs de un 45% o más, el tratamiento se debe iniciar con 40 mg/día. Los reajustes de las dosis se deben hacer a intervalos de 4 semanas. Los pacientes tratados con fibratos, niacina o ciclosporina deberán iniciar el tratamiento con 5 mg y no deberán exceder los 10 mg/día. Los ancianos son más susceptibles a los efectos de la simvastatina, debiéndose individualizar las dosis.

La simvastatina ha demostrado ser eficaz en la prevención del infarto coronario reduciendo la mortalidad por causas coronarias y reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria. También reduce el riesgo de ictus y de accidentes vasculares cerebrales en los pacientes con hipercolesterolemia.

Tratamiento de la esclerosis múltiple:

Adultos: la administración de 80 mg/día durante 6 meses de simvastatina reduce de forma significativa los componentes inflamatorios que conducen a las lesiones neurológicas discapacitantes. Los pacientes muestran en las RMN un número menor de lesiones.

Dosis máximas recomendadas:

Adultos: 80 mg/día, Ancianos: 80 mg/día PO.

Adolescentes: No se han establecido la seguridad y eficacia de la simvastatina en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se recomienda la administración de simvastatina a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal: CrCl > 20 ml/min: no se requieren reajustes de las dosis; CrCl < 20 mL/min: iniciar el tratamiento con 5 mg una vez al día.

Diálisis intermitente: se desconoce si la simvastatina o sus metabolitos son eliminados por diálisis.

CONTRAINDICACIONES

SIMVASTATINA LAM® está contraindicada en los pacientes con enfermedades hepáticas o con elevaciones persistentes de las transaminasas. Tampoco se debe utilizar en los pacientes con alcoholismo crónico.

Algunos fármacos que reducen el metabolismo de la simvastatina y que pueden producir miopatías y rhabdomiólisis no se deben administrar con la simvastatina, a menos que sea imprescindible.

La ingesta de alcohol se debe minimizar durante el tratamiento con simvastatina.

Se recomienda monitorizar la función hepática al iniciar un tratamiento con simvastatina, realizando controles posteriores cada seis meses durante el primer año y anualmente después.

La simvastatina puede estar contraindicada en algunas condiciones en las que la perfusión renal está disminuida debido a que la insuficiencia renal incrementa el riesgo de rhabdomiólisis. Algunas de las condiciones que predisponen a esta reacción adversa con la hipotensión, las infecciones agudas, las enfermedades endocrinas, las alteraciones del equilibrio electrolítico, la epilepsia no controlada, la cirugía mayor y los traumas.

EFFECTOS ADVERSOS

La simvastatina se tolera muy bien y sólo el 1.4% de los pacientes tienen que discontinuar el tratamiento debido a las reacciones adversas que, por otra parte, suelen ser pasajeras y moderadas. Las reacciones adversas con una incidencia superior al placebo en los estudios clínicos de evaluación del fármaco fueron constipación (2.8%), dispepsia (1.1%) y flatulencia (1.9%). Otras reacciones adversas que se presentan en más del 1% de los pacientes (pero con una incidencia similar al placebo) son dolor abdominal, astenia, diarrea, náuseas y vómitos y cefaleas. Muy raras veces se han comunicado con la simvastatina miopatía y rhabdomiólisis y obstrucción de los túbulos renales, si bien el riesgo aumenta cuando la simvastatina se asocia a otros fármacos que inhiben las isoenzimas CYP 3A4 o que tienen per se un riesgo de miopatía (p.ej, los fibratos). La simvastatina debe ser discontinuada de inmediato si se observan síntomas de miopatía (mialgia, letargia o miastenia o elevaciones de la CPK (Creatina fosfocinasa). Se ha comunicado elevaciones de la CPK

hasta > 200.000 durante el tratamiento. Todos estos síntomas desaparecen cuando la simvastatina es discontinuada.

Se han comunicado algunos casos de pancreatitis aguda, una reacción adversa común a todas las estatinas, pero extremadamente poco frecuente. Además, este desorden es reversible al discontinuar el tratamiento.

El tratamiento con simvastatina puede ocasionar un aumento de las enzimas hepáticas. Se han comunicado elevaciones persistentes de las transaminasas en el 1% de los pacientes durante los estudios clínicos, elevaciones que desaparecen poco después de discontinuar el tratamiento con el fármaco. Estas elevaciones no están asociadas a ictericia ni a ningún otro signo de hepatotoxicidad.

Se han comunicado casos de hepatitis, colestasis con ictericia, anorexia y pancreatitis durante el tratamiento con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, si bien no se ha podido establecer una relación de causalidad.

Se conocen otras reacciones adversas que son comunes cuando se administran otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa como ginecomastia, disminución de la libido e impotencia. En el caso de la simvastatina, estas reacciones parecen no producirse ya que en ningún caso se han podido establecer relaciones de causalidad. Tampoco parecen ser probables reacciones dermatológicas como alopecia, prurito, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Se han comunicado cataratas y oftalmoplejía durante el tratamiento con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, así como tremor, vértigo, pérdida de memoria, parestesias y neuropatía periférica.

INTERACCIONES

La simvastatina es un sustrato para el sistema enzimático CYP 3A4 del citocromo P450 y, por lo tanto experimenta interacciones con todos los fármacos o sustancias que son inhibidores de esta enzima (en cuyo caso su metabolismo es reducido y aumentan sus niveles plasmáticos con el riesgo correspondiente de efectos tóxicos, en particular rabdomiólisis o miopatías) y con los que son inductores de dicha enzima (en cuyo caso se reduce su eficacia hipocolesterolemizante).

Algunos inhibidores del metabolismo de la simvastatina incluyen los antifúngicos imidazólicos sistémicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol), la ciclosporina, la eritromicina, la telitromicina y la claritromicina. El fabricante recomienda discontinuar el tratamiento con la estatina si la duración del tratamiento con estos antifúngicos o antibióticos es de corta duración. La retirada temporal de la simvastatina no tiene efectos secundarios. La dalfopristina/quinupristina inhibe el metabolismo de la simvastatina.

El verapamilo, el diltiazem y la amiodarona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la simvastatina, lovastatina, atorvastatina, y cerivastatina, que son todas ellas sustratos para la isoenzima. Se ha publicado un estudio en el que el diltiazem ocasionó un aumento de las concentraciones de lovastatina pero no de la pravastatina. En este estudio el diltiazem aumentó de forma significativa las concentraciones máximas de la lovastatina y la AUC, pero no afectó su eliminación. En un estudio de interacciones, el verapamil aumentó las concentraciones de simvastatina así como su AUC. La administración concomitante de amiodarona puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis en particular si las dosis de simvastatina son > 20 mg/día.

Por su parte, la simvastatina NO afecta el metabolismo de los sustratos para la CYP 3A4.

La ciclosporina, los fibratos, la niacina y otros fármacos que producen rabdomiólisis pueden incrementar el riesgo de este desorden así como miopatías, e insuficiencia renal cuando se administran con simvastatina. Sin embargo, ocasionalmente se han administrado estos fármacos conjuntamente sin que aparecieran estas reacciones adversas. En el caso de que un paciente se encuentre bajo tratamiento con fibratos, niacina o ciclosporina, las dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg/día debiendo ser rigurosamente vigilado por si aparecieran miopatía o rabdomiólisis.

La simvastatina produce una ligera elevación de los niveles séricos de digoxina: se recomienda precaución si se administra a pacientes tratados con digitálicos.

Aunque las interacciones entre la simvastatina y la warfarina son poco claras, se sabe que la lovastatina potencia los efectos anticoagulantes. Aunque no se han observado efectos de la simvastatina sobre la warfarina, se ha publicado un caso de potenciación del efecto anticoagulante del acenocumarol. Se recomienda precaución si se administra simvastatina a pacientes anticoagulados.

La pioglitazona induce la isoenzima CYP3A4 y puede reducir la biodisponibilidad de la simvastatina. Sin embargo esta interacción no ha sido estudiada.

No se recomienda la administración de nefazodona durante el tratamiento con simvastatina debido a que aumenta el riesgo de miopatías. La nefazodona reduce el metabolismo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa al inhibir la CYP 2A4, habiéndose comunicado casos de rabdomiólisis y miositis después de la administración de nefazodona con lovastatina o simvastatina.

No se recomienda la administración de la simvastatina con los antivirales inhibidores de la proteasa ya que estos fármacos inhiben el metabolismo de la simvastatina con aumento del riesgo de experimentar miopatías.

Se han descrito sólo dos casos de interacciones entre la simvastatina y la L-tiroxina. Sin embargo, dado que ambas medicaciones se prescriben con gran frecuencia esta interacción no parece tener una gran importancia clínica.

La mifepristona inhibe in vitro la isoenzima CYP 3A4 por lo que su coadministración con simvastatina podría incrementar los niveles plasmáticos de esta. Además, debido a la lenta eliminación de la mifepristona, esta interacción puede subsistir durante mucho tiempo después de su administración.

La fenitoína, un inductor de la isoenzima CYP3A4 podría reducir la eficacia de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como la simvastatina y otras estatinas. Se ha publicado un caso documentado de reducción del colesterol y de los niveles de gamma-glutamil transpeptidasa cuando la fenitoína fue retirada de un tratamiento conjunto con atorvastatina.

La levadura del arroz rojo (*Monascus purpureus*) contiene varios compuestos que en conjunto se conocen como monacolinas, sustancias que se sabe que ayudan a inhibir la síntesis del colesterol. Una de éstas, el "Monacolin K" es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. El extracto de levadura del arroz rojo se comercializa en varios países en combinación con vitaminas y minerales como suplemento alimentario. No se recomienda el uso de esta levadura en los pacientes tratados con las estatinas, incluyendo la simvastatina. Entre las interacciones de la simvastatina con los alimentos destaca su interacción en zumo de pomelo. Esta fruta contiene la 6,7-dihidroxi-bergamotina, una furanocumarina que inhibe la CYP 3A4 de los enterocitos. La coadministración de simvastatina con cantidades no muy grandes de zumo de pomelo (< 250 ml/día) aumenta las concentraciones plasmáticas de la lovastatina y, con toda seguridad, elevará igualmente los niveles plasmáticos de la simvastatina, atorvastatina y cerivastatina, todas ellas sustratos de la CYP3A. Debe evitarse el consumo del pomelo durante el tratamiento con las estatinas, incluyendo la simvastatina, con objeto de evitar rabdomiólisis o miopatías.

Se ha descrito una interacción entre la simvastatina y el té verde caracterizado por calambres musculares y aumento de la creatinina kinasa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La simvastatina se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo. Se han comunicado algunos casos de malformaciones congénitas después de la administración de inhibidores de HMG-CoA reductasa.

En un estudio prospectivo en 100 embarazos de mujeres expuestas a la simvastatina u otras estatinas, la incidencia de malformaciones congénitas, abortos espontáneos o muertes fetales fue similar al de la población en general. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre la seguridad de la simvastatina en el embarazo y, por otra parte, este fármaco no parece reportar ningún beneficio durante este período. Por lo tanto se aconseja discontinuar el fármaco tan pronto como sea reconocido el embarazo.

MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN

En caso de intoxicación acudir al centro médico más cercano.

Se han reportado algunos pocos casos de sobredosis con Simvastatina; la dosis máxima ingerida fue 3.6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Hasta que se obtenga mayor experiencia, no se puede recomendar ningún tratamiento específico para la sobredosis de Simvastatina. La dializabilidad de la Simvastatina y sus metabolitos en el hombre no se conocen en la actualidad.

PRESENTACIONES

SIMVASTATINA LAM® 20 MG: se presenta en cajas conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos.

SIMVASTATINA LAM® 40 MG: se presenta en caja conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15°C- 30°C. Protegido de la humedad.

LEYENDA DE PROTECCIÓN

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica.

FABRICADO POR

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.A., Santo Domingo República Dominicana.

