



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3238-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-007687-16-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007687-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMVASTATIN LIF / SIMVASTATIN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATIN 20 mg; aprobada por Certificado N° 54.487.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIMVASTATIN LIF / SIMVASTATIN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATIN 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-64935868-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.487 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos.

Expediente N° 1-0047-0000-007687-16-2

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:07:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 307151 17564
Date: 2019.04.09 17:07:14 -03'00'

SIMVASTATIN LIF

Simvastatin 20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina



No utilizar este medicamento
en mujeres embarazadas
o si están buscando un embarazo



MEDICAMENTO GRATUITO
SU VENTA SERÁ PENADA



Expendio Bajo Receta

Fórmula Cual-quantitativa:

Cada Comprimido contiene:

Núcleo:

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Simvastatin | 20 mg |
| Celulosa Microcristalina PH.102 | 105.6 mg |
| Lactosa Monohidrato | 116 mg |
| Ácido Ascórbico | 7 mg |
| Butilhidroxianisol | 0.08 mg |
| Estearato de Magnesio | 2 mg |
| Acido Cítrico Anhidro | 3.42 mg |
| Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol) | 28 mg |
| Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil) | 3.9 mg |

Cubierta:

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Laca Aluminica Azul Brillante | 0.0662 mg |
| Alcohol Polivinílico | 3.96 mg |
| Polietilenglicol 3350 | 2.01 mg |
| Talco | 1.45 mg |
| Dióxido de titanio | 2.48 mg |

Descripción:

Es un agente reductor de colesterol que es derivado sintéticamente de la fermentación de un producto de *Aspergillus terreus*. Después de la ingestión oral Simvastatina, el cual es una lactona inactiva, es hidrolizado a la correspondiente forma β -Hidroxiácido. Esto es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMF-CoA a mevalonato, el cual es un factor limitante en la biosíntesis del colesterol.

Farmacología:

La relación de baja densidad lipoproteína de colesterol (LDL) en aterogénesis ha sido bien documentada en estudios clínicos y patológicos, como en experimentos en animales.

Estudios epidemiológicos han establecido que tanto un alto colesterol LDL como un bajo HDL (alta densidad lipoproteína) ambos son factores de riesgo para enfermedades coronarias.

Simvastatina ha demostrado reducir tanto las concentraciones normales como elevadas de colesterol LDL.

LDL se forma de la baja densidad lipoproteína (VLDL) y es catabolizado predominantemente por la alta afinidad del receptor de LDL.

El mecanismo del efecto reductor de la Simvastatina puede involucrar ambos, la reducción de la concentración de colesterol VLDL y la inducción del receptor LDL llevando a una producción reducida y/o aumento de catabolismo de colesterol LDL.

apolipoproteína B 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 fuertemente que Simvastatina no solo causa la pérdida de colesterol sino que reduce las concentraciones de partículas LDL circulantes. Además, Simvastatina reduce colesterol VLDL y triglicéridos en plasma y puede producir aumentos de magnitud variable de colesterol HDL.

Simvastatina es un inhibidor específico de HMF-CoA reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato. La conversión de HMF-CoA a mevalonato es un paso en la biosíntesis de colesterol.

Farmacocinética:

Simvastatina es una lactona que es hidrolizada in vivo al correspondiente β -hidroxiácido, un potente inhibidor de la 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 en plasma hizo un pico a las 4 horas y declinó rápidamente un 10% a las 12 horas post-dosis. La absorción de Simvastatina en una dosis intravenosa en dos especies animales estudiadas, promedió alrededor de un 85% de la dosis 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 el efecto del primer paso hepático, con la subsiguiente excreción de equivalentes de droga en la bilis. Como consecuencia de la extensiva extracción hepática de Simvastatina (se estima en >60% en el hombre) la disponibilidad de la droga en la circulación es pobre.

IF 2018-64935868-APN-DEPM#ANMAT
MARCELO C. GELCICH
ABOGADO
Página 6 de 6
L.I.F. S.E.
Director Técnico
L.I.F. S.E.



En un estudio de dosis oral en personas sanas, se estimó que menos de un 5% de una dosis oral llega a la circulación como inhibidor activo.

Tanto Simvastatina como su metabolito (β -hidroxiácido, están muy unidos a las proteínas en plasma en los humanos.

Los mayores metabolitos activos de Simvastatina presentes en plasma son [β -hidroxiácido y sus derivados 6-hidroxi, 6-hidroxi metil y 6-exometileno. Las concentraciones pico en plasma de ambos activos y sus inhibidores se unieron dentro de 1.3 a 2.4 horas post-dosis.

Mientras que el rango de la dosis recomendada es de 5 mg a 40 mg/día, no hubo un cambio sustancial en la desviación de la linealidad de los inhibidores AUC en la circulación general con un aumento en la dosis tan alto como 120 mg.

Estudios Clínicos:

Simvastatina es altamente efectivo 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 4° a 6° semana.

En un estudio doble ciego, con placebo para medir la respuesta de la dosis, Simvastatina demostró reducir significativamente la proporción de colesterol total en plasma (TOTAL-Q, colesterol LDL (LDLC), colesterol total / colesterol HDL (TOTAL-C/HDL-Q y la proporción de colesterol LDL/colesterol HDL (LDL-C/HDL-Q. Simvastatina también redujo los niveles de triglicéridos.

Los resultados de un estudio de respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia son los siguientes:

TABLA I

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 enfermedades cardíacas (CHD) y una base de colesterol total de 212-309 mg/dL.

En este estudio doble ciego con placebo, los pacientes fueron tratados con cuidado Standard incluyendo dieta y Simvastatina 20-40 mg/día (n=2.221) o placebo (n= 2.223) 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

| 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 | | | | | | | |
| 5mgq.p.m. | 28 | -17 | -24 | +7 | -27 | -22 | -10 |
| 10 mg q. p. m. | 27 | -24 | -33 | +9 | -37 | -29 | -10 |
| 20 mg q. p. m. | 26 | -25 | -33 | +11 | -36 | -30 | -19 |
| 40 mg q. p. m. | 29 | -28 | -40 | +12 | -46 | -36 | -19 |

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 miocárdial (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 espermia en los hombres con antecedentes de hipercolesterolemia, hubo una pequeña disminución en el porcentaje de espermia 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 espermia.

Indicaciones:

Agentes modificadores de lípidos deberían ser usados en adición a una dieta restrictiva en grasas y colesterol cuando las respuestas a dietas y otras medidas no farmacéuticas no han dado resultados.

Enfermedades coronarias: pacientes con enfermedades coronarias e hipercolesterolemia está indicado para:

- Reducir riesgo de mortalidad.
- Reducir riesgo de infarto de miocardio.
- Reducir riesgo de sobrellevar los procedimientos de revascularización.

Hipercolesterolemia: Simvastatina está indicado para la reducción de los niveles de colesterol LDL y colesterol total en pacientes con hipercolesterolemia primaria.

Recomendaciones generales: previo a la iniciación a la terapia con Simvastatina, las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo: diabetes muy poco controlada, hipotiroidismo, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, alcoholismo) deberían ser excluidas y desarrollar un perfil de lípidos para medir TOTAL-C, HDL-C y triglicéridos (TG). Para pacientes con TG menos de 400 mg/dL (<4,5mmol/L) LDLC puede ser estimado usando la siguiente ecuación:

$LDL-C = \text{colesterol total} - [0.20 \times (\text{triglicérido})]$

IF-2018-64835868-APN-DERM#ANMAT
 MARCELO C. GELCICH
 ABOGADO
 GERENTE LEGAL Y TÉCNICO
 L.F.S.E.
 Farm. M. Cecilia Solís
 Directora Técnica
 LIF S.E.



En muchos pacientes hipertriglicéridos, LDL-C puede ser bajo o normal a pesar del colesterol total elevado. En estos casos, Simvastatina no está indicado. La determinación de los lípidos debería desarrollarse en intervalos de no menos de 4 semanas y la dosis ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente a la terapia. Las pautas para el tratamiento del Programa de educación para el control del colesterol son las siguientes:

| Enfermedades aterosclerótica definida Δ | Dos o más factores de riesgo $\Delta\Delta$ | Nivel de iniciación | Meta |
|--|---|------------------------------|------------------------------|
| NO | NO | ≥ 190 (≥ 4.9) | < 160 (< 4.1) |
| NO | SI | ≥ 160 (≥ 4.1) | < 130 (< 3.4) |
| SI | SI o NO | ≥ 130 (≥ 3.4) | ≤ 100 (≤ 2.6) |

Δ enfermedad coronaria o vascular periférica (incluyendo enfermedad sintomática de la carótida).

$\Delta\Delta$ Otros factores de riesgo para enfermedades coronarias (CHD) incluyen: edad > 45 años en los hombres y > 55 años o menopausia prematura sin reemplazo de estrógeno en las mujeres, hábito de fumar, hipertensión, HDL-C < 35 mg/dL (0.91 mmol/L) y diabetes mellitus. Ya que el objetivo del tratamiento es bajar el 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.

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 iniciación recomendada es de 5-10 mg una vez al 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 requieran 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 las personas mayores de edad. Se debería hacer ajustes cada 4 semanas o más. Se debe 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 enfermedad coronaria e hipercolesterolemia fueron tratados con una dosis de iniciación 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.

En los pacientes que tomen drogas inmunosupresoras concomitantemente con Simvastatina, la terapia debería comenzar con 5 mg de Simvastatina y no exceder los 10 mg/día.

Terapia concomitante: Simvastatina es efectivo solo o cuando se usa concomitantemente con secuestradores de ácido biliar.

Se debe evitar el uso de Simvastatina con drogas tipo fibrato tales como gemfibrozil o clofibrato.

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 a moderada.

embargo se debería tener precaución en casos de insuficiencia renal severa, estos pacientes deberían comenzar con dosis de 5 mg/día y ser monitoreada de cerca.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a algún componente de esta medicación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de transaminasa sérica. Embarazo y lactancia: debido a la capacidad de los inhibidores de HMG-CoA reductasa de reducir la síntesis del colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol y siendo éstos esenciales para el desarrollo del feto, Simvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias:

Disfunción hepática: aumentos persistentes (a 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 la función hepática sean desarrolladas antes de la iniciación del tratamiento, a 6 y 12 semanas después de la iniciación de la terapia o aumento en la dosis y periódicamente luego (2 veces al año). Los pacientes que desarrollan aumentos en los niveles de transaminasa deberían ser monitoreados por una evaluación de la función hepática secundaria para confirmar el hallazgo y ser continuado luego con frecuentes pruebas de la función hepática hasta que las anomalías retornen a lo normal.

Simvastatina debería ser usada con precaución en pacientes que consumen determinada cantidad de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedades hepáticas.

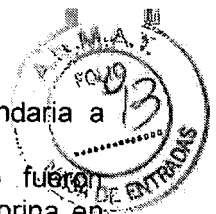
Enfermedades hepáticas activas o aumentos de transaminasas son contraindicaciones para el uso de Simvastatina.

IF-2018-64935868-APN-DERM#ANMAT

MARCELA CECILIA SELIS
ABOGADO
GERENTE LEGAL Y TÉCNICO

Página 13 de 96

Farm. M. Cecilia Selis
Directora Técnica
LIF S.E.



Sistema músculo-esquelético casos raros de rhabdomiolisis con dificultad renal aguda secundaria a mioglobinuria han sido asociados con la terapia con Simvastatina.

Rhabdomiolisis ha sido asociado con otros inhibidores de reductasa HMG-CoA cuando fueron administrados solos o concomitantemente con 1) terapia inmunosupresora. Incluyendo ciclosporina en pacientes cardíacos trasplantados. 2) Gemfibrozil o dosis reductora de lípidos (> 1 g/día) de ácido cixotínico en pacientes no trasplantados o 3) eritromicina en pacientes gravemente enfermos.

En la mayoría de las personas quienes tuvieron una respuesta de lípidos no satisfactoria tanto a Simvastatina o Gemfibrozil solo, los beneficiarios posibles de una terapia combinada con estas drogas no son consideradas para justificar el riesgo de miopatía severa, rhabdomiolisis y alteración renal aguda.

Como no se conoce si esta interacción se produce con otros fibratos, se recomienda evitar el uso de Simvastatina con otros fibratos.

Los facultativos deberían contemplar terapias combinadas con Simvastatina y dosis de ácido nicotínico reductor de lípidos o con drogas inmunosupresoras y considerar los beneficios y riesgo potenciales, monitorear a los pacientes por cualquier signo y síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia. La determinación de creatina fosfoquinasa periódica puede ser considerada en tales situaciones, pero no es seguro que tal monitoreo pueda prevenir una miopatía severa.

Debido a una aparente relación entre el aumento de los niveles plasmáticos de metabolitos activos derivados de otros inhibidores reductasa HMG-CoA y una miopatía, en pacientes tomando Ciclosporina. La dosis no debería exceder 10 mg/día.

La terapia con Simvastatina debería ser interrumpida o discontinuada en cualquier paciente con una condición sugestiva de miopatía seria o que tenga un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de una alteración renal secundaria a rhabdomiolisis (por ejemplo: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes severos metabólicos, endocrinos y electrolíticos).

La miopatía debería ser considerada en cualquier paciente con mialgias difusas, debilidad o sensibilidad muscular y/o aumento en la creatina fosfoquinasa.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante y 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.

La terapia con Simvastatina debería ser interrumpida si existe un aumento en los niveles de creatina fosfoquinasa o se diagnostica o sospecha una mialgia.

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.

Homozygous familiar: Hipercolesterolemia: Simvastatina es menos efectivo en pacientes con homozygous familiar hipercolesterolemia, posiblemente porque estos pacientes tienen pocos receptores LDL funcionales.

Información para el paciente: los pacientes deberían reportar cualquier dolor muscular sin aparente justificación, sensibilidad o debilidad, particularmente si está acompañado de fiebre o malestar.

Interacción con otras drogas: drogas inmunosupresoras, Itraconazol Gemfibrozil, Niacin (Acido Nicotínico), Eritromicina.

Antipirina: Simvastatina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinecia de la antipirina. Sin embargo, como Simvastatina es metabolizado por el citocromo P-450 isofor 3^o4, esto no impide una interacción con otras drogas metabolizadas por el mismo isoformo.

Propranolol: en hombres sanos voluntarios, hubo una disminución significativa en C max pero ningún cambio en la AUC de Simvastatina y de los inhibidores activos con la administración concomitante de dosis simples de Simvastatina y Propranolol.

Digoxina: la administración concomitante de una dosis simple de digoxina en voluntarios sanos que estén recibiendo Simvastatina resultó en un pequeño aumento (menos de 0.3 mg/mL) en las concentraciones en plasma comparado con la administración de placebo y digoxina.

Warfarin: en dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y otro en pacientes con hipercolesterolemia, Simvastatina 20-40 mg/día potenció el efecto de anticoagulantes coumarin, el tiempo de protombina aumentó de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los estudios realizados a los voluntarios y pacientes respectivamente.

Otra terapia concomitante: aunque no hay estudios de interacción específica en estudios clínicos, Simvastatina fue usada concomitantemente con inhibidores de enzima, beta bloqueantes, diuréticos y drogas antiinflamatorias sin evidencia de interacciones adversas significativas.

Función endocrina: los inhibidores reductasa HMG-CoA interfieren con la síntesis del colesterol y como tal podría teóricamente mitigar la producción esteroide gonadal y/o suprarrenal. Sin embargo estudios



clínicos han mostrado que Simvastatina no reduce la concentración de cortisona basal en plasma ni la concentración de testosterona en plasma. Los efectos de inhibidores reductasa HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número considerable.

Pacientes tratados con Simvastatina que desarrollen evidencia clínica de disfunción endocrina deberían ser evaluados apropiadamente.

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, los cuales resultaron con niveles de droga plasmática aproximadamente 3,15 y 33 veces más respectivamente que en la concentración de drogas en plasma en humanos después de una dosis oral de 40 mg.

Carcinomas de hígado fueron aumentando significativamente en hembras a altas dosis y en dosis medias y altas en machos con una incidencia máxima del 90% en machos.

Embarazo: la seguridad en embarazo no está aún establecida. Simvastatina no fue teratogénico en ratas a dosis de 25 mg/kg/día o en conejos en 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 severa en un bebé cuya madre había tomado otro inhibidor reductasa HMG-CoA con dextroanfetamina sulfato dentro del primer trimestre de embarazo.

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 efectividad en pacientes pediátricos no han sido establecidas. La experiencia con esta droga es limitada (ningún estudio en sujetos por debajo de los 20 años) por lo que el tratamiento en pacientes pediátricos con Simvastatina no está recomendado.

Reacciones Adversas:

En los estudios clínicos controlados previos al lanzamiento de mercado y sus extensiones (2.423 pacientes con un seguimiento de 18 meses de duración), 1.4% de los pacientes debieron discontinuar el tratamiento debido a las experiencias adversas atribuibles a Simvastatina.

Las reacciones adversas siempre han sido suaves y pasajeras. Simvastatina ha sido evaluado con respecto a sus reacciones adversas serias y por lo general ha sido bien tolerado.

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.

Esqueleto: mialgia, miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida), rhabdomiolisis, 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, dermatitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, eosinofilia, artralgia, urticaria, urticaria, 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.

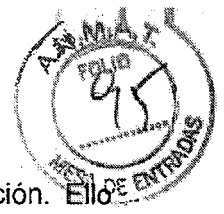
Anormalidad de laboratorio: transaminasas elevadas, fosfatasa alcalina, anomalía en la función tiroidea.

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

Terapia concomitante: en estudios controlados en los cuales Simvastatina fue administrado concomitantemente con Colestiramina, ninguna reacción peculiar a este tratamiento fue observado. El uso combinado de Simvastatina con fibratos debería generalmente ser evitado.

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 recomienda.



dialisabilidad de Simvastatina y sus metabolitos en el hombre no se conoce todavía.

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.htm

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648/658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Presentación:

Simvastatina Comprimidos recubiertos orales 20 mg: un envase conteniendo 30 comprimidos orales de 20 mg orales.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación:

Conservar entre 15°C y 30° C en su estuche original al abrigo de la luz.

LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE

French4950 -Pcia. de Santa Fe -CP. 3000 -Tel./Fax: 0342 4579233/31

Dirección Técnica: Farm. María Cecilia Selis - Matrícula Nacional N°: 12.024

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 54.487

Fecha de la última revisión autorizada por ANMAT: 12/05/2008


MARCELO C. GELCICH
ABOGADO
GERENTE LEGAL Y TÉCNICO
L.I.F. S.E.


Farm. M. Cecilia Selis
Directora Técnica
L.I.F. S.E.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-64935868-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 12 de Diciembre de 2018

Referencia: Prospectos 7687-16-2 LAB. INDUSTRIAL Certificado N°54487

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.12 13:34:19 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.12.12 13:34:19 -03'00'