



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

**DISPOSICIÓN Nº 8403**

**BUENOS AIRES, 15 DIC 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000170-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SALVAXIL / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 51.948.;

Que los proyectos presentados se encuadrarán dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **8403**

Que a fojas 166 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SALVAXIL / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 51.948 y Disposición Nº 0177/05, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 127 a 136, 140 a 149 y 153 a 162, para los prospectos y de fojas 137 a 139, 150 a 152 y 163 a 165, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0177/05 los prospectos autorizados por las fojas 127 a 136 y la información para el paciente autorizada por las fojas 137 a 139 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Honra al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 8403

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.948 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000170-14-7

DISPOSICIÓN N° 8403

Jfs

13

Dr. FEDERICO KASKI  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° ~~8403~~ a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.948 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SALVAXIL / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 10 mg - 20 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0177/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002835-04-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0177/05.	Prospectos de fs. 127 a 136, 140 a 149 y 153 a 162, corresponde desglosar de fs. 127 a 136. Información para el paciente de fs. 137 a 139, 150 a 152 y 163 a 165, corresponde desglosar de fs. 137 a 139.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

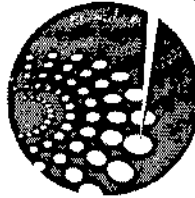
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.948 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....15 DIC 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000170-14-7

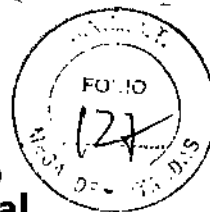
DISPOSICIÓN Nº **8403**

Jfs

Dr. FEDERICO KASKI  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA****PROYECTO DE PROSPECTO****SALVAXIL  
SIMVASTATINA 10 y 20 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA****Cada comprimido de 10 mg contiene:**

Simvastatina	10.0 mg
Lactosa Monohidrato	44.8 mg
BHA	0.04 mg
Acido Ascorbico	3.5 mg
Celulosa Microcristalina	52.8 mg
Acido Citrico	1.7 mg
Croscaramelosa Sodica	14.0 mg
Acido Silicico Coloidal	1.95 mg
Estearato de Magnesio	1.0 mg
Opadry II HP 85	6.35 mg

**Cada comprimido de 20 mg contiene:**

Simvastatina	20.0 mg
Lactosa Monohidrato	89.6 mg
BHA	0.08 mg
Acido Ascorbico	7.0 mg
Celulosa Microcristalina	105.6 mg
Acido Citrico	3.4 mg
Croscaramelosa Sodica	28.0 mg
Acido Silicico Coloidal	3.9 mg
Estearato de Magnesio	2.0 mg
Oxido de Hierro Rojo	1.45 mg
Opadry II HP 85	12.7 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipolipemiente

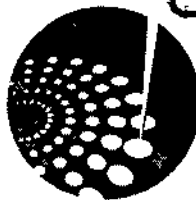
Código ATC: c01aa01

**INDICACIONES**

La Simvastatina está indicada para:

- Disminuir los niveles de colesterol total, de colesterol LDL, de apolipoproteína B y de triglicéridos en pacientes que presentan hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemias mixtas e hipercolesterolemia familiar heterocigota cuando la respuesta a la dieta o a otras alternativas no farmacológicas es inadecuada.
- Reducción del riesgo de mortalidad, infarto, apoplejía y reducción del número de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria en pacientes

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliafue 1  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 45138



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

- con cardiopatía coronaria o con alto riesgo de cardiopatía coronaria asociado en forma simultánea a las medidas dietéticas.
- Hipercolesterolemia familiar homocigota cuando la respuesta es inadecuada a la dieta y a las medidas no farmacológicas.
  - Para incrementar los niveles de HDL colesterol en pacientes que presentan un nivel moderadamente aumentado de colesterol total (5.5 a 8 mmol/l).

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

### **Farmacodinamia:**

La participación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) en la aterogénesis ha sido bien documentada en estudios clínicos y patológicos como así también en diversos experimentos en animales. Estudios epidemiológicos han demostrado que altos niveles de LDL colesterol y bajos niveles de HDL colesterol (lipoproteína de alta densidad) se asocia en ambos casos con cardiopatía coronaria.

Simvastatina es un agente hipocolesteremiante semisintético derivado de un producto de fermentación del *Aspergillus terreus*. Luego de la administración oral, la simvastatina, una lactona inactiva se hidrolisa en la beta-hidroxiácido correspondiente. Este metabolito es el principal y tiene un efecto inhibitorio de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimaA (HMG-CoA) reductasa, enzima que participa en la síntesis de colesterol. Los estudios clínicos han demostrado que la Simvastatina administrada por vía oral, a todas las dosis testeadas, reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol total, de colesterol LDL, de triglicéridos y de VLDL colesterol (lipoproteínas de muy baja densidad) e incrementa los niveles plasmáticos de HDL colesterol.

La forma activa de la Simvastatina, es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, siendo esta conversión uno de los primeras etapas del proceso de la biosíntesis de colesterol.

### **Farmacocinética:**

#### **Absorción:**

Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con C14 la concentración plasmática máxima y de sus metabolitos se observa aproximadamente a las 4 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10% de la concentración máxima a las 12 horas postdosis.

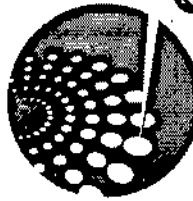
#### **Distribución:**

La Simvastatina sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, su principal sitio de acción, con la eliminación de la droga en la bilis. Como consecuencia del importante primer paso hepático (estimado en >60% en humanos), la disponibilidad de la droga en la circulación general es baja. En estudios realizados con dosis únicas de Simvastatina, se estimó que al menos el 5% de la dosis administrada llega a la circulación general como inhibidores activos. Tanto la Simvastatina como su  $\beta$ -hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (97%).

#### **Metabolismo:**

La Simvastatina es una lactona inactiva que es hidrolizada in vivo en  $\beta$ -hidroxiácido. Los metabolitos activos principales son el  $\beta$ -hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetil y 6-exometileno.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA****Eliminación:**

Luego de la administración oral, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces. Este último valor, representa al equivalente de la droga excretada a nivel biliar así como la parte del fármaco que no se absorbe. Menos del 0.5% de la dosis se recupera en orina bajo la forma de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En el plasma, los inhibidores representan el 14 y el 28% (activos y totales respectivamente) del área bajo la curva de la radioactividad total, indicando que la mayoría de las especies químicas resultaron inactivas o débiles inhibidores.

**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Dosis máxima de Simvastatina:** 40 mg/día (5 mg/40 mg). Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.

La vía de administración es la oral

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con Simvastatina y continuarlo mientras dure el tratamiento.

En pacientes con cardiopatía coronaria o con riesgo elevado de cardiopatía coronaria, Simvastatina puede iniciarse en forma simultánea con la dieta.

El rango de dosis habitual es de 5 a 80 mg por día, en una sola toma por la noche.

Las 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.

**Cardiopatía coronaria:**

Se recomienda el inicio del tratamiento con una dosis de 20 mg/día administrado en dosis única por la noche. La dosis puede ser elevada hasta 80 mg si este incremento no se acompaña de efectos secundarios. Si los niveles de LDL colesterol caen por debajo de 1.94 mmol/l o el nivel de colesterol total disminuye por debajo de 3.6 mmol/l, se deberá considerar la reducción de la dosis de Simvastatina.

**Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemias mixtas:**

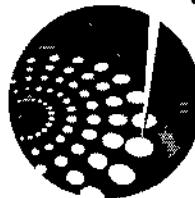
La dosis inicial es de 10 mg día con una toma única a la noche. El rango de dosis es entre 10 y 80 mg/día. Una dosis más elevada a 80 mg/día está asociada con un aumento de la aparición de efectos secundarios. Si el colesterol total desciende a 160 mg/dl (4.1 mmol/l), o si el colesterol LDL desciende a 100 mg/dl (2.6 mmol/l) se recomienda una reducción de la dosis. La respuesta a Simvastatina se observa dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento y la respuesta máxima se observa dentro de las 4 a 6 semanas. La respuesta es sostenida durante la continuidad del tratamiento. Cuando se discontinúa el tratamiento, los niveles de colesterol total, retornan a los niveles iniciales.

**Hipercolesterolemia familiar homocigota:**

La dosis recomendada es de 40 mg/día por 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 Simvastatina debe usarse como adyuvante de otros tratamientos reductores de lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138





8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA****Pacientes ancianos:**

En los pacientes mayores de 65 años la experiencia es limitada, en términos de eficacia, usando las dosis recomendadas los efectos han sido similares a los hallados en la población general en los términos de reducción de la tasa de colesterol total y colesterol LDL. No se demostró un incremento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio.

**Tratamiento con ciclosporina:**

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

**Pacientes que toman Amiodarona o verapamil:**

La dosis de Simvastatina no debe exceder los 20 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. Debe evitarse el uso concomitante de Simvastatina con ácido nicotínico (niacina) o fibratos. Sin embargo, si el médico decidiera asociarla con ácido nicotínico o fibratos, la dosis de Simvastatin no debe exceder los 10 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Debido a que la Simvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal severa. En estos pacientes (depuramiento de creatinina <30 ml/min), las dosis mayores a los 10 mg/día, deben ser cuidadosamente consideradas (ver Advertencias, Músculo esquelético).

**Uso en pediatría:**

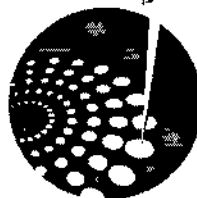
Estudios que demuestren la seguridad y eficacia de Simvastatina en niños no han sido realizados.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Pacientes en tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol.
- Pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.
- Embarazo y lactancia
- Uso en niños y adolescentes, en razón de no contarse con suficiente experiencia clínica.

**ADVERTENCIAS**

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**



Se ha reportado riesgo de daño muscular asociado a dosis de 80 mg/día o en asociaciones a fármacos que potencien el daño.

Existen otros factores predisponentes: Edad avanzada (> de 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal.

### **PRECAUCIONES**

Antes de la administración de Simvastatina deben tenerse en cuenta las siguientes Interacciones: Si Simvastatina es indicada junto a Verapamilo o Diltiazem, la dosis diaria no debe superar los 10 mg/día.

Si la Simvastatina es indicada junto a la Amiodarona y/o la Amlodipina, la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día.

Debe evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentren recibiendo Simvastatina.

#### *Músculo esquelético:*

La Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar ocasionalmente miopatía que se manifiesta por dolor o debilidad muscular asociados con un aumento pronunciado de la CPK (> 10 veces el límite superior normal). Se ha informado en forma infrecuente rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria. El riesgo de miopatía está incrementado por el tratamiento concomitante con otras drogas.

La incidencia y la severidad de la miopatía puede incrementarse con el tratamiento concomitante con otras drogas:

#### Gemfibrozil y otros hipolipemiantes:

como el gemfibrozil y otros fibratos y el ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/día).

#### Inhibidores potentes de la CYP3A4:

Como la Simvastatina es metabolizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, ciertas drogas que comparten esta vía metabólica (ciclosporina; itraconazol, ketoconazol y otros antimicóticos azólicos; los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina; el antidepresivo nefazodona) pueden aumentar el riesgo de miopatía.

#### Otras drogas:

La Amiodarona y el verapamil asociadas con altas dosis de Simvastatina.

#### El riesgo de miopatía/rhabdomiolisis se relaciona con la dosis:

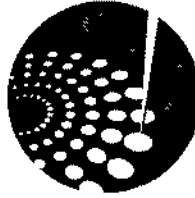
Estudios clínicos han demostrado una incidencia de aproximadamente 0.02% a 20 mg, 0.07% a 40 mg y 0.3% a 80 mg.

### **Reducción del riesgo de miopatía:**

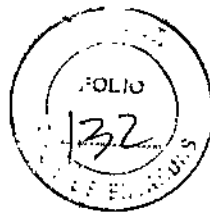
#### *Medidas generales:*

Los pacientes que inicien el tratamiento con Simvastatina deben ser instruidos sobre el riesgo de miopatía y sobre la conveniencia de reportar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. Un aumento de los niveles de CPK más de 10 veces el límite superior normal en un paciente con síntomas musculares sin causa aparente indica miopatía. La terapia con Simvastatina debe ser discontinuada si se diagnostica o sospecha de miopatía. En la mayoría de los casos, con la interrupción del tratamiento, los síntomas se resuelven y la CPK se normaliza.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

De los pacientes que presentaron rabdomiolisis, muchos tenían antecedentes clínicos complicados. Algunos tenían insuficiencia renal preexistente, usualmente como consecuencia de una diabetes de larga evolución. En estos pacientes el aumento de la dosis requiere precaución. Como no se conocen experiencias adversas de la interrupción del tratamiento durante períodos breves, el tratamiento debería ser discontinuado unos pocos días antes de la cirugía mayor programada o cuando sobrevienen condiciones médicas o quirúrgicas mayores.

*Medidas para reducir el riesgo de miopatía causadas por interacciones medicamentosas:*

Cuando el médico considere la posibilidad de administrar Simvastatina con otros medicamentos que presenten interacciones, debe evaluar los riesgos y los beneficios potenciales y controlar cuidadosamente a los pacientes en cuanto a síntomas y signos de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular, particularmente durante los meses iniciales del tratamiento y durante los períodos de aumento de las dosis de cualquiera de las drogas administradas. Debe considerarse la determinación periódica de la CPK, aunque este control no asegura la prevención de la miopatía.

Debe evitarse la asociación de Simvastatina con otros fibratos o con ácido nicotínico, a menos que los beneficios adicionales sobre los lípidos plasmáticos sobrepasen el riesgo aumentado de dicha 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. Si alguna de estas drogas debiera usarse con la Simvastatina, la experiencia clínica sugiere que el riesgo de miopatía es menor con el ácido nicotínico que con los fibratos.

En pacientes en tratamiento con ciclosporina, fibratos o ácido nicotínico, la dosis diaria de Simvastatina no debe exceder los 10 mg/día, pues el riesgo de miopatía aumenta sustancialmente con dosis mayores.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Simvastatina durante el tratamiento con antimicóticos sistémicos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasas del HIV y la nefazodona.

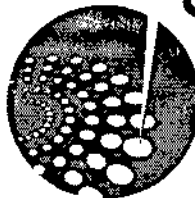
La dosis de Simvastatin no debe exceder los 20 mg/día en los pacientes que reciben concomitantemente amiodarona o verapamil. La dosis mayor a 20 mg/día, no ha reportado beneficios clínicos pero incrementa el riesgo de miopatía.

*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. dos veces al año) durante el primer año de tratamiento con Simvastatina o hasta completar un año después del último aumento de la dosis en todos los pacientes. 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.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Simvastatina 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 este medicamento.

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.

*Examen oftálmico:*

Con el tiempo, en ausencia de tratamiento medicamentoso, un aumento en la opacidad del cristalino resulta relacionado con la edad. Los datos clínicos, no indican que la Simvastatina tenga algún efecto adverso sobre el cristalino en humanos.

*Determinación de los niveles de Enzimas:*

Como la Simvastatina puede producir aumento de las transaminasas y de la CPK, esto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor de pecho.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente la aparición de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular de causa desconocida.

*Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:*

Estudios realizados en ratones, a dosis diarias de 25, 100 y 400 mg/kg de peso corporal, obteniendo niveles plasmáticos de 1, 4, y 8 veces más alto respectivamente al nivel promedio hallado en humanos, se observó un incremento de la incidencia de tumores hepáticos y de pulmón en las hembras que recibieron dosis altas y en los machos que recibían dosis medianas y altas, contrariamente, en otro estudio realizado en ratones, con dosis de 25 mg/kg/día no, no se observó efecto tumorigénico. Con la misma dosis, en un estudio en ratas con seguimiento a 2 años se mostró un aumento en la incidencia de adenomas foliculares de tiroide.

*Embarazo:*

La Simvastatina está contraindicada durante el embarazo. La administración de Simvastatina 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.

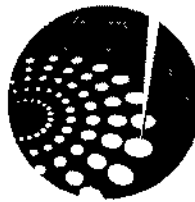
Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento con Simvastatina debe ser interrumpido de inmediato.

*Lactancia:*

La Simvastatina está contraindicada durante la lactancia. Debido a que una pequeña cantidad del fármaco se excreta en la leche materna y ello puede causar reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con Simvastatina no deben amamantar a sus niños.

*Uso Pediátrico:*

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



8402  
Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



### **Interacciones medicamentosas**

Mibefradil (ver Contraindicaciones). Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, gemfibrozil, ácido nicotínico (niacina), eritromicina, claritromicina, nefazodona (Ver Precauciones, Músculo esquelético).

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: la farmacocinética y la farmacodinamia del propranolol no fue afectada significativamente desde el punto de vista clínico con la administración concomitante de dosis únicas de Simvastatina y propranolol.

Diltiazem: pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con dosis de Simvastatina de 80 mg tuvieron un riesgo levemente aumentado de miopatía.

Digoxina: se ha descrito un leve aumento de la concentración plasmática de digoxina (menos de 0.3 ng/ml). 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 a dosis de 20-40 mg/día, aumenta levemente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (aumento promedio del tiempo de protrombina inferior a 2 segundos). En los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, 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 para el seguimiento de los pacientes anticoagulados con agentes 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.

### Otras terapias concomitantes:

En estudios clínicos, no han sido reportadas interacciones significativas cuando se administró en forma concomitante Simvastatina con: inhibidores de la ECA, beta bloqueantes, diuréticos y AINEs.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Simvastatina generalmente es bien tolerada. En ocasiones (cerca o levemente superior al 1%) la reacciones adversas han sido leves y transitorias, pudiendo aparecer: dolor abdominal, constipación y flatulencia. Otros efectos adversos que han ocurrido en un 0.5-0.9% de los pacientes tratados fueron: astenia y cefalea. La miopatía ha sido raramente reportada.

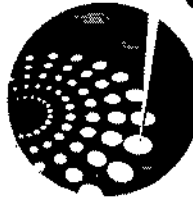
Los siguientes efectos han sido comunicados durante el tratamiento con otras drogas pertenecientes a la misma clase terapéutica. No todos los efectos incluidos han estado asociados necesariamente con la Simvastatina:

### Esqueléticos:

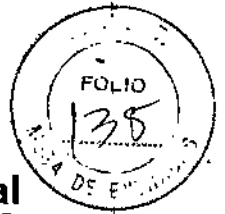
Calambres musculares, mialgia, miopatía, rabdomiolisis, artralgias.

### Neurológicos:

Disfunción de ciertos pares craneales (incluyendo alteraciones del gusto, de los movimientos extra-oculares y paresia facial), temblor, mareos, vértigo, pérdida de la



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

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, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinales:

Pancreatitis, hepatitis, incluyendo hepatitis crónica activa, ictericia colestática, cambios grasos a nivel hepático, 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), oftalmoplejia.

Anormalidades de laboratorio:

Aumento de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, de la -glutamyl transpeptidasa y de la bilirrubina; anomalías en las pruebas de función tiroidea.

Pruebas de laboratorio: Aumento marcado y persistente de las transaminasas (ver Advertencias). Alrededor del 5% de los pacientes presentaron 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.

Tratamientos concomitantes:

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 Simvastatina con fibratos (ver Advertencias, Músculo esquelético).

### **SOBREDOSIFICACION**

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. Hasta el presente, 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:**

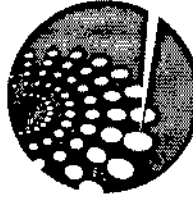
**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

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

### **PRESENTACIONES**

Salvaxil/ Simvastatina 10 mg. presentación por 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos

8403



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**



Salvaxil / Simvastatina 20 mg. presentación por 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

- Proteger de la luz directa hasta su uso.*
- Conservar a temperatura inferior a 30° C.*
- Mantener fuera del alcance de los niños.*

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 51.948

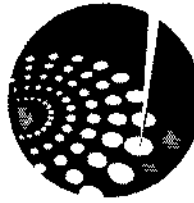
Elaborado en Galicia 2652 (1416DHR). Capital Federal.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires  
Director Técnico: Sebastián Leandro - Farmacéutico.

Ultima última revisión de prospecto:  
Aprobado por Disposición N °:

5

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



8403

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**



### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Lea todo "Información para el Paciente" detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a Usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### Qué es Salvaxil y para qué se utiliza:

Salvaxil es un fármaco Hipolipemiante.

Se indica para:

- Disminuir los niveles de colesterol total, de colesterol LDL, de apolipoproteína B y de triglicéridos en pacientes que presentan hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemias mixtas e hipercolesterolemia familiar heterocigota cuando la respuesta a la dieta o a otras alternativas no farmacológicas es inadecuada.
- Reducción del riesgo de mortalidad, infarto, apoplejía y reducción del número de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria en pacientes con cardiopatía coronaria o con alto riesgo de cardiopatía coronaria asociado en forma simultánea a las medidas dietéticas.
- Tratamiento de la Hipercolesterolemia familiar homocigota cuando la respuesta es inadecuada a la dieta y a las medidas no farmacológicas.
- Para incrementar los niveles de HDL colesterol en pacientes que presentan un nivel moderadamente aumentado de colesterol total (5.5 a 8 mmol/l).

### Antes de usar Salvaxil:

Antes de la administración de Simvastatina deben tenerse en cuenta las siguientes Interacciones: Si la Simvastatina es indicada junto a Verapamilo o Diltiazem, la dosis diaria no debe superar los 10 mg/día.

Si la Simvastatina es indicada junto a la Amiodarona y/o la Amlodipina, la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día.

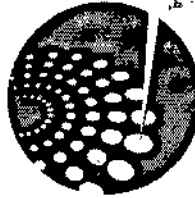
Debe evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentren recibiendo Simvastatina.

### Daño Muscular:

La Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar ocasionalmente daño muscular que se manifiesta por dolor o debilidad muscular asociados con un aumento pronunciado de las enzimas musculares en el plasma sanguíneo.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138





8403  
**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**



El riesgo de daño muscular está incrementado cuando se administran dosis de Simvastatina de 80 mg/día por el tratamiento concomitante con otros fármacos. Existen otros factores predisponentes: Edad avanzada (> de 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal.

Cómo usar Salvaxil:

Dosis máxima de Simvastatina: 40 mg/día (5 mg/40 mg).

Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.

La vía de administración es la oral.

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con Simvastatina y continuarlo mientras dure el tratamiento.

En pacientes con cardiopatía coronaria o con riesgo elevado de cardiopatía coronaria, Simvastatina puede iniciarse en forma simultánea con la dieta. El rango de dosis habitual es de 5 a 80 mg por día, en una sola toma por la noche.

Las 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.

Posibles efectos adversos:

La Simvastatina generalmente es bien tolerada. En ocasiones pueden presentarse efectos indeseables leves y transitorios como dolor abdominal, constipación y flatulencia.

Pueden presentarse además astenia, cefalea y daño muscular, con calambres musculares.

Más raramente pueden presentarse trastornos neurológicos como alteraciones del gusto, temblor, mareos, vértigo, trastornos de la memoria y trastornos psíquicos como ansiedad, insomnio y depresión.

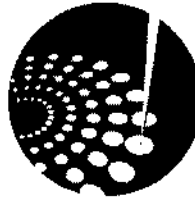
Raramente se ha presentado casos de hipersensibilidad con diversas manifestaciones incluyendo en casos severos, con manifestaciones en la piel.

Se han reportado casos de pancreatitis, ictericia, hepatitis, incluyendo hepatitis crónica activa.

A nivel de piel y anexos, se han presentado casos de pérdida de cabello, prurito y cambios en la piel (nódulos, decoloración, sequedad de piel y mucosas, cambios en pelos y uñas).

Puede presentarse ginecomastia (agrandamiento de la glándula mamaria en el hombre), disminución de la libido y disfunción eréctil.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



8403

Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



A nivel de ojos, se han reportado casos de progresión de las cataratas (opacidades del cristalino) y trastornos de los movimientos oculares.

Pueden presentarse alteraciones de las pruebas de laboratorio de funcionamiento hepático.

Conservación de Salvaxil:

Proteger de la luz directa hasta su uso.

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Información adicional:

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas".

PRESENTACION:

Salvaxil / Simvastatina 10 mg. presentación por 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos

Salvaxil / Simvastatina 20 mg. presentación por 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

NUMERO DE CERTIFICADO:51.948.

NOMBRE DEL DIRECTOR TECNICO: Sebastián Leandro – Farmacéutico.

DATOS DEL LABORATORIO: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires

Director Técnico: Sebastián Leandro - Farmacéutico.

4

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138