



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 1640

BUENOS AIRES, 08 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008340-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS PUNTANOS S.E. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº 1 6 4 0

para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 1 6 4 0

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SIMVASTATINA PUNTANOS y nombre/s genérico/s SIMVASTATINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS PUNTANOS S.E., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº 1640

capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-008340-09-1

DISPOSICIÓN Nº:

1640

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD
MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1 6 4 0

Nombre comercial: SIMVASTATINA PUNTANOS

Nombre/s genérico/s: SIMVASTATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS PUNTANOS S.E: Avda. del Fundador s/n° -San Luis.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SIMVASTATINA PUNTANOS

Clasificación ATC: C10AA01.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para: Disminuir los niveles elevados 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



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

1640

inadecuada. Reducción del riesgo de mortalidad, infarto, apoplejía y reducción del número de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria o con alto riesgo de cardiopatía coronaria asociada o 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 elevado de colesterol total (5.5 a 8 mmol/l).

Concentración/es: 10 MG de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 10 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 1.7 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.0 MG, CROSCARMELOSA SODICA 14.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 52.8 MG, ACIDO SILICICO COLOIDAL 1.95 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 44.8 MG, ACIDO ASCORBICO 3.5 MG, BHA 0.04 MG, OPADRY II HP 85 6.35 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30 C°, proteger de la luz directa hasta su uso.



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

1 6 4 0

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SIMVASTATINA PUNTANOS

Clasificación ATC: C10AA01.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para: Disminuir los niveles elevados 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 numero de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria o con alto riesgo de cardiopatía coronaria asociada o en forma simultanea 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 elevado de colesterol total (5.5 a 8 mmol/l).

Concentración/es: 20 MG de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 20 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 MG, CROSCARMELOSA SODICA 28.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 105.6 MG, ACIDO SILICICO COLOIDAL 3.9 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 89.6 MG, OXIDO



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

1640

DE HIERRO ROJO 1.45 MG, ACIDO ASCORBICO 7.0 MG, BHA 0.08 MG, OPADRY II
HP 85 12.7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30 C°, proteger de la luz directa
hasta su uso.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

1640

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

11640

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE ROTULO

1 8 4 0



SIMVASTATINA PUNTANOS

SIMVASTATINA

Comprimidos Recubiertos 10 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA:

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

Presentación: Envase con 10 comprimidos. (*)

Posología: Ver prospecto adjunto

□ 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°: XX.XXX

Elaborado por:

**Director Tecnico: Miguel A. Demaldé
Laboratorios Puntanos S.E.
Av. del Fundador s/n - San Luis - Rep. Argentina**

(*) El envase de 20 y 30 comprimidos recubiertos el proyecto es igual, salvo la presentación

Miguel A. Demaldé
M. P. 470
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.

Dra. Cecilia Armas
Presidente
Laboratorios Puntanos S.E.

PROYECTO DE ROTULO

SIMVASTATINA PUNTANOS

SIMVASTATINA

Comprimidos Recubiertos 20 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA:

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

Presentación: Envase con 10 comprimidos. (*)

Posología: Ver prospecto adjunto

 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.

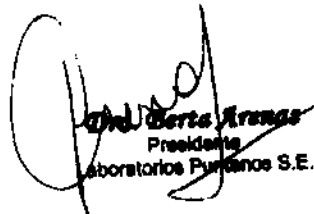
Certificado N°: XX.XXX

Elaborado por:

Director Técnico: Miguel A. Demaldé
 Laboratorios Puntanos S.E.
 Av. del Fundador s/n - San Luis - Rep. Argentina

(*) El envase de 20 y 30 comprimidos recubiertos el proyecto es igual, salvo la presentación


 Sr. Miguel A. Demaldé
 M. P. 470
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


 Sr. Roberto Arango
 Presidente
 Laboratorios Puntanos S.E.

40



PROYECTO DE PROSPECTO

***SIMVASTATINAPUNTANOS
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
Croscarmelosa 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
Croscarmelosa 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

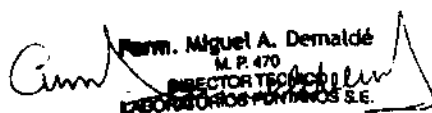
Hipolipemiente

Código ATC:

INDICACIONES

La SIMVASTATINA PUNTANOS 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.


 Farm. Miguel A. Demaldé
 M. P. 470
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


 Dra. Berta Armas
 Presidente
 Laboratorios Puntanos S.E.

- 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.
- 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 PUNTANOS es un agente hipocolesterolemiante 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 PUNTANOS 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 PUNTANOS, 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:

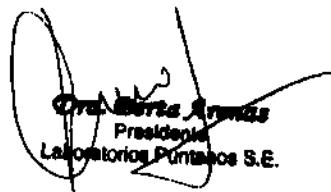
Absorción:

Luego de la administración oral de SIMVASTATINA PUNTANOS 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 PUNTANOS 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 PUNTANOS, se estimó que al menos el 5% de la dosis administrada llega a la circulación general como inhibidores activos. Tanto la SIMVASTATINA PUNTANOS como su 8-

Farm. Miguel A. Demaldé
M. P. 470
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.



Ciro Bertha Armas
Presidente
Laboratorios Puntanos S.E.

11040



hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%).

Metabolismo:

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

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

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 PUNTANOS y continuarlo mientras dure el tratamiento.

En pacientes con cardiopatía coronaria o con riesgo elevado de cardiopatía coronaria, SIMVASTATINA PUNTANOS 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.

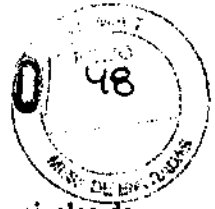
Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemias mixtas:

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


Miguel A. Demaldé
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


Dra. María Armas
Presidenta
Laboratorios Puntanos S.E.

1640



continuidad del tratamiento. Cuando se discontinua 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 PUNTANOS debe usarse como adyuvante de otros tratamientos reductores de lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

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 PUNTANOS 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 PUNTANOS 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 PUNTANOS en niños no han sido realizados.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este medicamento.


Farm. Miguel A. Demaldé
M.P. 77
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


Dr. Carlos Armas
Presidente
Laboratorios Puntanos S.E.

1640



- 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 (≥ 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 PUNTANOS

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

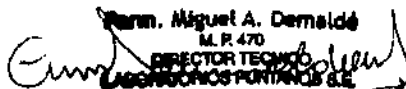
Estudios clínicos han demostrado una incidencia de aproximadamente 0.02% a 20 mg, 0.07% a 40 mg y 0.3% a 80 mg.

Reducción del riesgo de miopatía:

Medidas generales:

Los pacientes que inicien el tratamiento con SIMVASTATINA PUNTANOS 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. Una 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 PUNTANOS 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.

De los pacientes que presentaron rhabdomiolisis, muchos tenían antecedentes clínicos complicados. Algunos tenían insuficiencia renal preexistente, usualmente


Farm. Miguel A. Dernalde
M. P. 470
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


Olga Bertha Armas
Presidenta
Laboratorios Puntanos S.E.

117 400 30

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 PUNTANOS 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 PUNTANOS 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 PUNTANOS, 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 PUNTANOS durante el tratamiento con antimicóticos sistémicos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasas del HTV y la nefazodona.

La dosis de SIMVASTATINA PUNTANOS 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 PUNTANOS 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 PUNTANOS 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


Sr. Miguel A. Demaldé
M.P. 470
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


Dra. Berta Arenas
Presidenta
Laboratorios Puntanos S.E.

1 8 4 0



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.

SIMVASTATINA PUNTANOS 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 PUNTANOS. 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 PUNTANOS tenga algún efecto adverso sobre el cristalino en humanos.

Precauciones:

Como la SIMVASTATINA PUNTANOS 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.

Embarazo y lactancia:

La SIMVASTATINA PUNTANOS está contraindicada en el embarazo y la lactancia (ver Contraindicaciones).

Uso Pediátrico:

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

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.


M. Miguel A. Demaldá
M. P. 470
DIRECTOR GENERAL
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


Dr. Carlos Armas
Presidente
Laboratorios Puntanos S.E.

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 PUNTANOS 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.

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. Efectos Teratogénicos

Categoría X.

Simvastatina está contraindicada en pacientes embarazadas. La administración en mujeres con potencial de quedar embarazadas debe hacerse sólo si la probabilidad de concebir es baja y se haya informado a la paciente de los riesgos potenciales (Ver Contraindicaciones).

Estudios en ratas y ratones han demostrado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden producir malformaciones congénitas fundamentalmente a nivel esquelético.

No se conoce si Simvastatina pasa a la leche materna por lo tanto las mujeres que toman este medicamento deben suspender la lactancia (Ver Contraindicaciones).


Farm. Miguel A. Domaldá
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.


Daniel Benito Argués
Presidente
Laboratorios Puntanos S.E.

REACCIONES ADVERSAS

SIMVASTATINA PUNTANOS 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 PUNTANOS**:

Esqueléticos:

Calambres musculares, mialgia, miopatía, rbdomiolisis, artralgias.

Neurológicos:

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

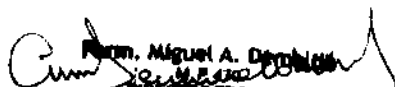
Anormalidades de laboratorio:

Aumento de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, de la -glutamyl transpeptidasa y de la bilirrubina; 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 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 PUNTANOS** se administró concomitantemente con colestiramina. Las reacciones


Miguel A. Domínguez
 Director Técnico
 Laboratorios Puntanos S.E.


Carlos Armas
 Presidente
 Laboratorios Puntanos S.E.

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 PUNTANOS 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

SIMVASTATINA PUNTANOS 10 mg. presentación por 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos

SIMVASTATINA PUNTANOS 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°

Elaborado por:

Director Técnico: Miguel A. Demaldé

Laboratorios Puntanos S.E.

Av. del Fundador s/n - San Luis - Rep. Argentina

Miguel A. Demaldé
M. P. 470
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS PUNTANOS S.E.

Dr. Carlos Aranda
Presidente
Laboratorios Puntanos S.E.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008340-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1 6 4 0** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS PUNTANOS S.E., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SIMVASTATINA PUNTANOS

Nombre/s genérico/s: SIMVASTATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS PUNTANOS S.E.: Avda. del Fundador s/n° -San Luis.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SIMVASTATINA PUNTANOS

Clasificación ATC: C10AA01.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para: Disminuir los niveles elevados de colesterol



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

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 o con alto riesgo de cardiopatía coronaria asociada o 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 elevado de colesterol total (5.5 a 8 mmol/l).

Concentración/es: 10 MG de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 10 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 1.7 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.0 MG, CROSCARMELOSA SODICA 14.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 52.8 MG, ACIDO SILICICO COLOIDAL 1.95 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 44.8 MG, ACIDO ASCORBICO 3.5 MG, BHA 0.04 MG, OPADRY II HP 85 6.35 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Periodo de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30 C°, proteger de la luz directa hasta su uso.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SIMVASTATINA PUNTANOS

Clasificación ATC: C10AA01.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para: Disminuir los niveles elevados 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 numero de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria o con alto riesgo de cardiopatía coronaria asociada o en forma simultanea 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 elevado de colesterol total (5.5 a 8 mmol/l).

Concentración/es: 20 MG de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 20 MG.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Excipientes: ACIDO CITRICO 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 MG, CROSCARMELOSA SODICA 28.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 105.6 MG, ACIDO SILICICO COLOIDAL 3.9 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 89.6 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 1.45 MG, ACIDO ASCORBICO 7.0 MG, BHA 0.08 MG, OPADRY II HP 85 12.7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30 C°, proteger de la luz directa hasta su uso.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS PUNTANOS S.E. el Certificado N° **55486**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **08 ABR 2010** de ____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

MH

11640

[Handwritten Signature]

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT.**