



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 4917

BUENOS AIRES, 17 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007273-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FABRA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMVASTATINA FABRA / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 20 mg; aprobada por Certificado N° 54.818.

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 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Handwritten signature and initials.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4917

Que a fojas 68 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIMVASTATINA FABRA / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 54.818 y Disposición N° 6783/08, propiedad de la firma LABORATORIOS FABRA S.A., cuyos textos constan de fojas 35 a 38, 49 a 52 y 63 a 66, para los rótulos y de fojas 25 a 34, 39 a 48 y 53 a 62, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6783/08 los rótulos autorizados por las fojas 35 a 38 y los prospectos autorizados por las fojas 25 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

9 5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **4917**

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 Nº 54.818 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007273-12-4

DISPOSICION Nº

js

4917


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4917**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.818 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FABRA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6783/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012999-07-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6783/08.-	Rótulos de fs. 35 a 38, 49 a 52 y 63 a 66, corresponde desglosar de fs. 35 a 38. Prospectos de fs. 25 a 34, 39 a 48 y 53 a 62, corresponde desglosar de fs. 25 a 34.-

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

U.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma LABORATORIOS FABRA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
54.818 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **17 AGO 2012**, del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007273-12-4

DISPOSICIÓN N°

js

4917

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



19 1 7



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE PROSPECTO

SIMVASTATINA FABRA 10 y 20

SIMVASTATINA 10 Y 20 mg.

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Sinvastatina 10 mg Comprimidos

Simvastatina	10,00 mg
Butilhidroxianisol	0,026 mg
Povidona	0,75 mg
Acido ascórbico	3,50 mg
Acido cítrico	1,70 mg
Croscarmelosa	20,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Lactosa monohidrato	125,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Celulosa microcristalina csp	250,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,25 mg
Talco	1,32 mg
Dióxido de titanio	3,04 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	6,74 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene

Simvastatina	20,00 mg
Butilhidroxianisol	0,052 mg
Povidona (PVP K30)	1,27 mg
Acido ascórbico	7,00 mg
Acido cítrico	3,40 mg
Croscarmelosa	21,05 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,24 mg
Lactosa monohidrato	120,48 mg
Estearato de magnesio	2,08 mg
Celulosa microcristalina csp	265,00 mg

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

4917

Polietilenglicol 6000	2,38 mg
Talco	1,40 mg
Dióxido de titanio	3,22 mg
Hidropropilmetilcelulosa E15	7,13 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente.

INDICACIONES:

El tratamiento con hipolipemiantes está destinado a los pacientes con riesgo aumentado de padecer eventos clínicos relacionados con la arteriosclerosis en función de la colesterolemia, la presencia de enfermedades coronarias u otros factores de riesgo.

Los medicamentos hipolipemiantes deben ser usados como complemento de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas han resultado insuficiente.

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

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

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

Antes de iniciar el tratamiento deben excluirse las hipercolesterolemias secundarias (por ej. diabetes mellitus no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedades hepáticas obstructivas, otros tratamientos con drogas, alcoholismo) y debe realizarse la determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos. En muchos pacientes con hipertrigliceridemia, el colesterol-LDL puede estar bajo o normal aunque el colesterol total se encuentra elevado.

En estos casos SIMVASTATIN FABRA no está indicado.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

ACCION FARMACOLOGICA:

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

FARMACOCINETICA:

Luego de la administración oral de Simvastatin marcada con C^{14} la concentración plasmática máxima de Simvastatin y sus metabolitos se observa aproximadamente a las 4 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10% de la concentración máxima en un lapso de 12 horas. La Simvastatin sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, su principal sitio de acción, con la consiguiente eliminación de la droga en la bilis. Por este motivo, se estima que la disponibilidad de la droga en la circulación general es baja. Tanto la Simvastatin como el β -hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos activos principales son el β -hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetileno. Luego de la administración oral, 13% de la droga es eliminada en la orina y 60% en las heces.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

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

La dosis inicial recomendada es de 5-10 mg, una vez por día, en una sola toma por la noche. En los pacientes que requieran una reducción del colesterol-LDL de 20% o más, la dosis inicial debería ser de 10 mg/día.

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

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Los ajustes de la dosis deben realizarse a intervalos de cuatro semanas o mayores.

Se recomienda controlar periódicamente la colesterolemia y considerar la reducción de SIMVASTATIN FABRA si el colesterol disminuye a valores significativamente menores de los esperados.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis recomendada es de 40 mg/día administrados en una sola toma a la noche, u 80 mg/día, administrados en tres tomas divididas: 20 mg a la mañana, 20 mg a la tarde y 40 mg a la noche. En esta indicación SIMVASTATIN FABRA debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

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

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

Tratamiento con otros hipolipemiantes: La Simvastatin es efectiva sola o cuando se la emplea concomitantemente con secuestradoras de los ácidos biliares. Debe evitarse el uso concomitante de Simvastatin con ácido nicotínico (niacina) o fibratos. Sin embargo, si el médico decidiera asociarla con ácido nicotínico o fibratos, la dosis de SIMVASTATIN FABRA no debe exceder los 10mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

Pacientes con insuficiencia renal: debido a que la Simvastatin presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis de SIMVASTATIN FABRA en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal severa. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente (Ver, Músculo esquelético)

Dosis máxima: 40mg/día(5mg/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.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.

Tratamiento concomitante con mibefradilo.

91

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

49117



SIMVASTATIN FABRA está contraindicada asociada a Itraconazol, Ketoconazol, eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de proteasa, Nefazodona, Gemfibrozil, Ciclosporina, Danazol.

Embarazo: SIMVASTATIN FABRA está contraindicado durante el embarazo. La administración de SIMVASTATIN FABRA a mujeres en edad fértil se realizará sólo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

Lactancia: SIMVASTATIN FABRA está contraindicado durante la lactancia. Debido a que una pequeña cantidad de las drogas de esta clase se excreta en la leche y la posibilidad de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con SIMVASTATIN FABRA no deben amamantar a sus hijos.

SIMVASTATIN FABRA está contraindicado en niños y adolescentes, en razón de no contarse con suficiente experiencia clínica en ellos.

ADVERTENCIAS

Músculo esquelético:

La Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar ocasionalmente miopatía que se manifiesta por dolor o debilidad muscular asociados con un aumento pronunciado de la CPK (>10 veces el límite superior normal). Se ha informado raramente rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria. El riesgo de miopatía está incrementado por el tratamiento concomitante con drogas. La incidencia y la severidad de la miopatía pueden incrementarse con el tratamiento concomitante con otras drogas que pueden causar miopatía, como el gemfibrozil y otros fibratos y el ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes ($\geq 10\text{g/día}$).

Además, el riesgo de miopatía parece incrementarse con la disminución marcada de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma. Como la Simvastatin es metabolizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, ciertas drogas 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.

Los pacientes que inicien el tratamiento con Simvastatin deben ser instruidos sobre el riesgo de miopatía y sobre la conveniencia de comunicar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. Una CPK aumentada más de 10 veces el límite superior normal en un paciente con síntomas musculares sin causa aparente inicia miopatía. La Simvastatin debe ser discontinuada si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven y la CPK se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento precozmente.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

Cuando el médico considere la posibilidad de administrar Simvastatin 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 periodos de aumento de las dosis de cualquiera de las drogas administradas. En estas situaciones debe considerarse la determinación de la CPK, aunque este control no asegura la prevención de la miopatía.

Debe evitarse la asociación de Simvastatin 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 Simvastatin provee una pequeña reducción adicional del colesterol-LDL, pero mayor reducción de los triglicéridos y aumento del colesterol-HLD. Si alguna de estas drogas debieran usarse con la Simvastatin, las experiencias clínicas indican 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 Simvastatin no debe exceder los 10 mg/día, pues el riesgo de miopatía aumenta sustancialmente con dosis mayores. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Simvastatin durante el tratamiento con antibióticos sistémicos o antibióticos macrólidos.

Simvastatin puede causar riesgo de daño muscular asociado a dosis de 80mg/día o en asociaciones a fármacos que potencien el daño.

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

Función hepática:

Se han informado muy excepcionalmente (1%) aumentos persistentes de las transaminasas (TGO, TGP) al triple del límite superior normal en pacientes que recibieron Simvastatin en los ensayos clínicos. Cuando se interrumpió el tratamiento, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente a los valores previos al tratamiento. Estos aumentos no estuvieron asociados a ictericia u otros signos y síntomas y tampoco hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda estudiar la función hepática antes del comienzo y luego periódicamente (por ej. cada seis meses) durante el primer año de tratamiento

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

con Simvastatin o hasta completar un año después del último aumento de la dosis. Los pacientes que requieran una dosis de 80 mg/día deben realizarse 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. SIMVASTATIN FABRA 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 contraindicadas para usar SIMVASTATIN FABRA.

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

PRECAUCIONES

Como la Simvastatin puede producir aumento de las transaminasas y de la CPK, esto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor torácico en pacientes en tratamiento con SIMVASTATIN FABRA.

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 Simvastatin está contraindicada en el embarazo y la lactancia (ver contraindicaciones).

Uso Pediátrico: La Simvastatin está contraindicada en niños y adolescentes (ver contraindicaciones).

Deberán 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 es indicada junto a amiodarona y/o amlodipina, la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día. Deberá evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentran recibiendo simvastatina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

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

Antipirina: La Simvastatin no tiene efecto sobre la farmacocinética de la antipirina. Sin embargo como la Simvastatin es metabolizada por la isoenzima 3A4 del

75

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



7977



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Citocromo P450, no se pueden excluir posibles interacciones con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima.

Propranolol: Se ha observado una disminución de la $C_{\text{máx}}$ media sin cambios de la AUC de la Simvastatin y sus metabolitos activos con la administración concomitante de propranolol. La relevancia clínica de estos hallazgos es poco clara. La farmacocinética del propranolol no fue afectada.

Digoxina: Se ha descrito un leve aumento de la concentración plasmática de digoxina cuando se inicie el tratamiento con Simvastatin.

Anticoagulantes orales: La administración de Simvastatin aumenta levemente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (aumento promedio del tiempo de protrombina inferior a 2 segundos). Se han informado sangrados y aumentos clínicamente significativos del tiempo de protombina en pacientes tratados concomitantemente con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa y anticoagulantes cumarínicos. En los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes de esta clase, se controlará el tiempo de protombina antes de iniciar el tratamiento con Simvastatin y luego con una frecuencia suficiente durante el periodo inicial de tratamiento para asegurar que no ocurra una alteración significativa del tiempo de protombina. Una vez determinada la estabilidad del tiempo de protombina, los controles deben realizarse en los intervalos usualmente recomendados en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. El tiempo procedimiento debe repetirse si se cambia la dosis o si se interrumpe el tratamiento con Simvastatin. La Simvastatin no ha producido sangrados ni cambios en el tiempo de protombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

REACCIONES ADVERSAS:

SIMVASTATIN FABRA es generalmente bien tolerado. En ocasiones (cerca o levemente superior al 1%) puede observarse. Cefalea, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, astenia, náuseas y dispepsia. Los siguientes efectos han sido comunicados durante el tratamiento con otras drogas pertenecientes a la misma clase terapéutica. No todos los efectos incluidos han estado asociados necesariamente con la Simvastatin:

Esqueléticos: calambres musculares, mialgia miopatía, rabdomiolisis, artralgias.

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

Reacciones de hipersensibilidad: Raramente se ha informado un síndrome de hipersensibilidad que incluyó una o más de las siguientes características: anafilaxia, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, eosinofilia,

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, flushing, malestar, disnea, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

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

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

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

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

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

Pruebas de laboratorio: Aumento marcado y persistente de las transaminasa (Ver Advertencias). Alrededor del 5% de los pacientes presentaron elevación de la CPK de 3 o más veces el valor normal de 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 Simvastatin se administró concomitantemente con colestiramina. Las reacciones adversas observadas fueron las informadas previamente con Simvastatin o colestiramina. Debe evitarse la asociación de Simvastatin con fibratos (Ver Advertencias, Músculo esquelético).

SOBREDOSIFICACION:

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

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

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología" (011) - 4658-7777

(011) - 4654-6648

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez (011) - 4962-6666

(011) - 4962-2247

CONSERVACION:

91

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

49.17 



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Lineas Rotativas

Conservar a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS

FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico

Dr Guillermo Fabra - Farmacéutico.

LABORATORIOS FABRA S.A

Planta Administración y Ventas : Carlos Villate 5271 -Munro - Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 -Olivos - Prov. de Buenos Aires

Compresión: J. A. García 5420 - Capital Federal

Fecha última de revisión:

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

7/9/07

PROYECTO DE ROTULO

SIMVASTATINA FABRA 10

SIMVASTATINA 10

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina	10,00 mg
Excipientes	c.s.

Posología: Ver prospecto interno

Conservar a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr Guillermo Fabra - Farmacéutico.

LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas : Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 -Olivos - Prov. de Buenos Aires

Compresión: J. A. García 5420 - Capital Federal

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

SIMVASTATINA FABRA 10

SIMVASTATINA 10

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina	10,00 mg
Excipientes	c.s.

USO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto interno

Conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr Guillermo Fabra - Farmacéutico.

LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas : Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 -Olivos - Prov. de Buenos Aires

Compresión: J. A. García 5420 - Capital Federal

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres último para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIO FABRA S.A.

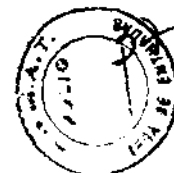
Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

4917



SIMVASTATINA FABRA 20

SIMVASTATINA 20

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Simvastatina	20,00 mg
Excipientes	c.s.

Posología : Ver prospecto interno

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr Guillermo Fabra - Farmacéutico.

LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas : Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 -Olivos - Prov. de Buenos Aires

Compresión: J. A. García 5420 - Capital Federal

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



4917



LABORATORIO FABRA S.A.

Especialidades Medicinales

Adm: Carlos Villate 5271-(B1605AXM) Munro-Pcia de Buenos Aires.

Planta : C. Gardel 3180-(B1636ELH) Olivos -Pcia de Buenos Aires

Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

SIMVASTATINA FABRA 20

SIMVASTATINA 20

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Simvastatina	20,00 mg
Excipientes	c.s.

USO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto interno

Conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr Guillermo Fabra - Farmacéutico.

LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas : Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 -Olivos - Prov. de Buenos Aires

Compresión: J. A. García 5420 - Capital Federal

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres último para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

