



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

DISPOSICIÓN Nº 8036

BUENOS AIRES, 16 DIC 2010

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-018986-05-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROEMMERS S.A.I.C.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que la solicitante requiere la aprobación de un nuevo producto medicinal, constituido por una nueva asociación terapéutica de maleato de enalapril y simvastatina.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

5

27



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

8 0 3 6

DISPOSICIÓN N°

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5° 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: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en el informe fecha 12/4/06; b) La información preclínica aportada a fs. 18/131, se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos; c) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; d) El establecimiento declarado demuestra aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

U

Que en el informe producido por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), se señala que el producto se presenta en una forma farmacéutica de comprimidos para la administración vía oral con una concentración de 5mg de enalapril y 5mg de simvastatina y está destinado a:

- 1- tratamiento de la Hipertensión arterial;
- 2- vasodilatador y
- 3- hipolipemiante.

Que sintéticamente, las patologías destinadas al tratamiento por la nueva asociación serían por el enalapril: hipertensión arterial esencial e hipertensión renovascular; tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva



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

DISPOSICIÓN N°

8 0 3 6

y en la disfunción ventricular izquierda clínicamente estable y asintomática, para retrasar la evolución a insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta.

Que la actividad terapéutica por la acción de la simvastatina es: hipolipemiante en pacientes con riesgo aumentado de padecer eventos relacionados con la arteriosclerosis en función de la colesterolemia, en presencia de enfermedad coronaria u otros factores de riesgo.

Que ambos principios activos por separado están en utilización en el mercado farmacéutico nacional e internacional desde hace unos 30 años para el enalapril y desde hace 25 años para la simvastatina, en el campo de los hipolipemiantes.

Que ha sido aprobada por esta Administración una asociación en concentraciones de 10 mg de enalapril y 20 mg de simvastatina.

Que respecto de los fundamentos técnicos y médicos de la nueva asociación terapéutica, la DEM informa: que el enalapril es rápidamente absorbido, hidrolizado a enalaprilato, el que actúa en forma específica y prolongada como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) I a II.

5
Que la inhibición de la ECA se traduce en la disminución progresiva de la angiotensina II del plasma, y frena su efecto vasopresor y estimulante de la aldosterona; lo cual causa deducción sostenida y progresiva de la hipertensión arterial, con un efecto que dura unas 24 hs después de una única toma diaria.



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

DISPOSICIÓN Nº **8 0 3 6**

Que en tratamientos crónicos no se ha demostrado disminución del efecto ni rebote al interrumpirlo.

Que en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, grados funcionales NYHA de II a IV, se demostró en varios trabajos multicéntricos publicados como el ATLAS o el RALES que el enalapril reduce la precarga y la poscarga, aumentando el volumen minuto cardíaco sin taquicardia refleja.

Que el agregado al nuevo compuesto de la simvastatina presente en el producto está fundamentado en que esta estatina es decisiva en la prevención secundaria (asociada a la dieta) de eventos arterioscleróticos como IAM, vasculopatía periférica, diabetes, eventos cerebro vasculares como TIA y ACV; consecuentemente se obtiene una doble prevención para el paciente cardiovascular y adicionalmente, un mejor acatamiento o adherencia.

Que las indicaciones propuestas son: pacientes con dislipidemia e hipertensión arterial y trastornos de la función cardiaca que pueden beneficiarse con el tratamiento concomitante de enalapril con simvastatina.

5,
Que en el informe producido por la DEM sobre la Farmacocinética del producto se señala: Que constituye una ventaja destacable del enalapril su muy buena biodisponibilidad por absorción oral, del 60%, sin interferencia en su absorción con los alimentos, alcanzando la concentración plasmática máxima de 1 hora, transformación a enalaprilato, metabolismo a nivel hepático y eliminación por metabolitos inactivos (por orina), no dosables, en plasma.



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

DISPOSICIÓN Nº 8036

Que su vida media de eliminación es de unas 11 hs. por lo que se facilita su posología con una única toma diaria, rasgo distintivo característico de los enalaprilatos disponibles actualmente en el arsenal terapéutico.

Que el enalapril presenta concentraciones plasmáticas máximas en la primera hora, con elevada unión a proteínas plasmáticas; y el enalaprilato presenta concentración plasmática máxima en 3-4 hs; éste se metaboliza casi totalmente en el hígado, siendo su vida media de eliminación en plasma de 11 hs. por eliminación en vía renal.

Que continua el informe indicando que su vida media plasmática se prolonga en la persona con insuficiencia renal, si la velocidad de filtración es mayor de 30/ml min. no se realizan correcciones, pero si es menor a 30 ml/min, el clearance de creatinina, se debe proceder a reducir la dosis.

Que en los casos de hipoalbuminemia, anticoagulación, diabetes, en todas estas situaciones, se debe administrar con estricta precaución; además, el enalaprilato es dializable.

5.
Que en el embarazo y/o lactancia existe experiencia clínica publicada que establece que el enalaprilato pasa a la placenta y leche materna, por lo que se debe administrar con extensa restricción y solo en casos de ecuación riesgo - beneficio indudable; que la administración de 5-20 mg a niños con peso mayor a 30 kg mostró una cinética similar a la de los adultos.

8/7



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

DISPOSICIÓN Nº 8036

Que en relación a la simvastatina, señala la DEM, que se trata de un hipolipemiante del grupo de los inhibidores HMG reductasa.

Que la simvastatina es una lactona inactiva que después de su ingestión es hidrolizada a su beta hidroxiaido activo.

Que señala la potente inhibición de la HMG - Co A, que es una enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato.

Que su inhibición detiene la biosíntesis de colesterol.

Que la simvastatina demostró reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y Apo B; y reduce además el colesterol VLDL, los triglicéridos y aumenta moderadamente el colesterol HDL.

Que administrando simvastatina marcada con C14 la Cmax. se obtiene a las 4 hs y decae en plasma, hasta que a las 12 hs de ingesta es de un 10 %.

Que el metabolismo es de first pass hepático con la eliminación ulterior por bilis; que su metabolito b-hidroxiaido y sus derivados, se unen en 95 % a las proteínas plasmáticas.

5,
1,
Que la eliminación de simvastatina es de un 60 % por heces y de 13 % por orina.

Que en relación a los Criterios de seguridad y eficacia, señala la DEM que la recurrente presenta abundante bibliografía agregada de fojas 18 a 323, que incluye: 1- Información bibliográfica sintética y desarrollada, preclínica y clínica de enalapril y de simvastatina de fojas 18 a 131; 2- Información química, preclínica, cinética y farmacodinámica de enalapril y

df



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

DISPOSICIÓN Nº 8036

simvastatina, tomados individualmente de las farmacopeas USP Dictionary, ed .2007, USP Drug Information, de Martindale, Suiza, y Drug Information, a partir de fojas 56 a 131.

Que también se incluye: 3- a fs. 39 a 55 el texto completo del trabajo preclínico original, realizado en el país, de toxicidad aguda en ratas, con la asociación enalapril con simvastatina, por separado en distintas concentraciones y en administración simultánea en dos diferentes suspensiones; en el mismo se emplearon dosis hasta 269 veces superiores a la clínicamente empleada en seres humanos, sin letalidad; además se presentaron los resultados realizados y firmados por los profesionales intervinientes.

Que estos estudios fueron realizados en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA siendo los resultados numéricos satisfactorios según se reflejan a fojas 38 a 49.

Que señala la DEM, continuando con el análisis del material bibliográfico, que: 4- En cuanto a información clínica, la firma recurrente agrega dieciocho trabajos completos de fojas 131 a 199, los que han sido todos publicados en revistas con referato internacional, los cuales están especialmente referidos a la actividad de las fases I II y III en ensayos clínicos del enalapril con simvastatina solos o administrados en combinación terapéutica; agregando que de ellos, es relevante el ensayo SCAT, Coronary atherosclerosis trial, multicentrico e internacional de origen canadiense, compuesto con 394 pacientes.

5

FS



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

DISPOSICIÓN Nº 8036

Que informa la DEM que además se incluye un trabajo nacional original, realizado para estudiar la biodisponibilidad de la asociación enalapril/simvastatina en voluntarios sanos, que se tituló: "Estudio Abierto de Dosis Única en Voluntarios Sanos para Evaluar la Biodisponibilidad de Enalapril y Simvastatina luego de la Administración de tres formulaciones orales como monodrogas o como asociación" que tramitó por expediente nº 1-47-020119-08-0.

Que dicho estudio se realizó con 24 voluntarios contándose con un laboratorio especializado en Neuroquímica.

Que se agrega dicho estudio a fojas 292 a 322 y los resultados del mencionado estudio, considerándose satisfactorios en cuanto a los parámetros farmacocinéticos y los tests estadísticos correspondientes.

Que otros trabajos internacionales agregados fundamentan en sus resultados la eficacia y seguridad de enalapril en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca.

5
Que en este caso la eficacia terapéutica es superior y la tolerabilidad a corto plazo es claramente similar entre ambos y, se destaca que la tasa de normalización en pacientes con hipertensión arterial fue del 75% a las 4 semanas.

HF
Que en estos trabajos se revisa la muy aceptable tolerabilidad del enalapril, sus escasos efectos adversos en las dosis diarias de 5 hasta 40 mg, su ventaja por la administración única diaria, su biodisponibilidad oral



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

DISPOSICIÓN N° **8 0 3 6**

absoluta del 60%, con una concentración plasmática máxima de 0.8- 1.9 mg/l.

Que el agregado de simvastatina en dosis diarias de 5 a 80 mg, reduce significativamente el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (C_{max}) lo que es terapéuticamente ventajoso, junto al hecho de que los alimentos no reducen la absorción del enalapril, por lo que el medicamento puede tomarse antes o durante las comidas.

Que clínicamente el nuevo producto puede ingerirse con el estómago vacío o con la cena, en general, en única toma diaria; que las dosis deben ajustarse a cada paciente en particular, en general, aumentando la posología cada 4 semanas.

Que el enalaprilato tiene una vida media de eliminación plasmática de 11 horas y elevada unión a las proteínas plasmáticas.

Que las Precauciones y Advertencias están precisamente detallados en el prospecto de fojas 202 a 216.

5
Que de conformidad con la completa bibliografía preclínica y clínica aportada y el estudio de biodisponibilidad antes indicado, realizado en el país, éstas resultan suficientes para garantizar los requisitos de eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad necesarios, contenidos en el art. 5° del Decreto 150/92.

8/1
Que la DEM informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y prospectos se



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

DISPOSICIÓN Nº 8 0 3 6

consideran aceptables y el producto evaluado reúne los requisitos técnicos 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 Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

5
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 ROE-3549 y nombre/s genérico/s ENALAPRIL - SIMVASTATINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.4., por ROEMMERS S.A.I.C.F., con

g/m



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

DISPOSICIÓN Nº 8036

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 Nº _____, 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 capacidad de producción y de control correspondiente.

5. 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. Inscríbase 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

df



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

DISPOSICIÓN Nº **8036**

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:1-0047-0000-018986-05-9

DISPOSICIÓN Nº: **8036**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN

ANMAT N°: 8036

Nombre comercial: ROE-3549

Nombre/s genérico/s: ENALAPRIL - SIMVASTATINA

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS.

Industria: AGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSÉ E. RODÓ N° 6424, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3549 5/5.

Clasificación ATC: C10 AA51.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE RESULTA ADECUADO EL TRATAMIENTO CONJUNTO CON ENALAPRIL Y SIMVASTATINA, LA INDICACION DE LOS COMPONENTES SON: ENALAPRIL ESTA INDICADO EN TODOS LOS GRADOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL Y EN LA HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR, EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, EN LA QUE MEJORA LOS SÍNTOMAS, REDUCE LA MORTALIDAD Y

S,

A



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

8 0 3 6

DISMINUYE LA FRECUENCIA DE LA HOSPITALIZACIÓN Y EN LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ESTABLE CLÍNICAMENTE Y ASINTOMÁTICA (FRACCIÓN DE EYECCIÓN \leq IGUAL 35%) EN LA QUE RETRASA LA EVOLUCIÓN A INSUFICIENCIA CARDIACA MANIFIESTA Y DISMINUYE LA INCIDENCIA DE HOSPITALIZACIONES POR INSUFICIENCIA CARDIACA. SINVASTATINA: EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES ESTA DESTINADO A LOS PACIENTES CON RIESGO AUMENTADO DE PADECER EVENTOS CLINICOS RELACIONADO CON LA ARTERIOSCLEROSIS EN FUNCIÓN DE LA COLESTEROLEMIA, LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA 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 HA RESULTADO INSUFICIENTE. ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA: EN LOS PACIENTES CON RIESGO AUMENTADO DE PADECER EVENTOS CORONARIOS POR ENFERMEDAD CORONARIA EXISTENTE, DIABETES, ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA O ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR, LA SINVASTATINA ESTA INDICADA PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL AL DISMINUIR LA MUERTE DE ORIGEN CORONARIO, REDUCIR EL RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO NO FATAL Y DE ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR Y REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIA O NO CORONARIA. HIPERLIPIDEMIAS: LA SINVASTATINA ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA PARA: REDUCIR EL COLESTEROL TOTAL, EL COLESTEROL LDL, LAS APOLIPOPROTEINAS B Y LOS

07



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

8036

TRIGLICÉRIDOS Y AUMENTA EL COLESTEROL HDL, EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) Y EN LAS DISLIPIDEMIAS MIXTAS (TIPOS IIa Y IIb DE LA CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON). TRATAR LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS (HIPERLIPIDEMIAS TIPO IV DE LA CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON). TRATA LAS DISBETALIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS (HIPERLIPIDEMIAS TIPO III DE LA CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON). LA SINVASTATINA TAMBIÉN ESTA INDICADA PARA REDUCIR EL COLESTEROL TOTAL Y EL COLESTEROL LDL EN PACIENTES ADULTOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGOTA, COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES (POR EJ: AFÉRESIS DE LDL) O SI DICHS TRATAMIENTOS NO SE ENCUENTRAN DISPONIBLES. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO DEBEN EXCLUIRSE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS SECUNDARIAS (POR EJ: DIABETES MELLITUS NO CONTROLADAS, HIPOTIROIDISMO, SÍNDROME NEFROTICO, DISPROTEINEMIAS, ENFERMEDAD HEPÁTICA OBSTRUCTIVA, OTROS TRATAMIENTO CON DROGAS, ALCOHOLISMO) Y DEBE REALIZARSE LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL , COLESTEROL LDL, COLESTEROL HDL Y TRIGLICÉRIDOS. LA DETERMINACIÓN DE LOS LÍPIDOS DEBERÍA REALIZARSE A INTERVALOS NO MENORES DE CUATRO SEMANAS Y LA DOSIS DEBE AJUSTARSE DE ACUERDO CON AL RESPUESTA DEL PACIENTES AL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 5 MG de ENALAPRIL, 5 MG de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5
f



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

8036

Genérico/s: ENALAPRIL 5 MG, SIMVASTATINA 5 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 0.851 MG, TALCO 1 MG, LACTOSA HIDRATADA 22.415 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 20.318 MG, ACIDO ASCORBICO 1.752 MG, LACTOSA ANHIDRA 73.6 MG, BUTILHIDROXIANISOL 0.013 MG, CROSPVIDONA 10 MG, TALCO SILICONADO 8.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA (TIPO A) 1.501 MG, ACIDO SILICO COLOIDAL 1.05 MG, ALMIDON DE MAIZ 9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES POR 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS (SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS (SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A MENOS DE 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

8036

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



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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: _____

8036

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018986-05-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 8036, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.4, por ROEMMERS S.A.I.C.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ROE-3549

Nombre/s genérico/s: ENALAPRIL - SIMVASTATINA

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS.

Industria: AGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSÉ E. RODÓ Nº 6424, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3549 5/5.

Clasificación ATC: C10 AA51.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS



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

QUE RESULTA ADECUADO EL TRATAMIENTO CONJUNTO CON ENALAPRIL Y SIMVASTATINA, LA INDICACION DE LOS COMPONENTES SON: ENALAPRIL ESTA INDICADO EN TODOS LOS GRADOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL Y EN LA HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR, EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, EN LA QUE MEJORA LOS SÍNTOMAS, REDUCE LA MORTALIDAD Y DISMINUYE LA FRECUENCIA DE LA HOSPITALIZACIÓN Y EN LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ESTABLE CLÍNICAMENTE Y ASINTOMÁTICA (FRACCIÓN DE EYECCIÓN \leq IGUAL 35%) EN LA QUE RETRASA LA EVOLUCIÓN A INSUFICIENCIA CARDIACA MANIFIESTA Y DISMINUYE LA INCIDENCIA DE HOSPITALIZACIONES POR INSUFICIENCIA CARDIACA. SINVASTATINA: EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES ESTA DESTINADO A LOS PACIENTES CON RIESGO AUMENTADO DE PADECER EVENTOS CLINICOS RELACIONADO CON LA ARTERIOSCLEROSIS EN FUNCIÓN DE LA COLESTEROLEMIA, LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA 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 HA RESULTADO INSUFICIENTE. ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA: EN LOS PACIENTES CON RIESGO AUMENTADO DE PADECER EVENTOS CORONARIOS POR ENFERMEDAD CORONARIA EXISTENTE, DIABETES, ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA O ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR, LA SINVASTATINA ESTA INDICADA PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL AL DISMINUIR LA MUERTE DE ORIGEN CORONARIO, REDUCIR EL RIESGO

5.

7



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

DE INFARTO DE MIOCARDIO NO FATAL Y DE ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR Y REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIA O NO CORONARIA. HIPERLIPIDEMIAS: LA SINVASTATINA ESTA INDICADA COMO UN COMPLEMENTO DE LA DIETA PARA: REDUCIR EL COLESTEROL TOTAL, EL COLESTEROL LDL, LAS APOLIPOPROTEINAS B Y LOS TRIGLICÉRIDOS Y AUMENTA EL COLESTEROL HDL, EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) Y EN LAS DISLIPIDEMIAS MIXTAS (TIPOS IIa Y IIb DE LA CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON). TRATAR LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS (HIPERLIPIDEMIAS TIPO IV DE LA CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON). TRATA LAS DISBETALIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS (HIPERLIPIDEMIAS TIPO III DE LA CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON). LA SINVASTATINA TAMBIÉN ESTA INDICADA PARA REDUCIR EL COLESTEROL TOTAL Y EL COLESTEROL LDL EN PACIENTES ADULTOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGOTA, COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES (POR EJ: AFÉRESIS DE LDL) O SI DICHS TRATAMIENTOS NO SE ENCUENTRAN DISPONIBLES. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO DEBEN EXCLUIRSE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS SECUNDARIAS (POR EJ: DIABETES MELLITUS NO CONTROLADAS, HIPOTIROIDISMO, SÍNDROME NEFROTICO, DISPROTEINEMIAS, ENFERMEDAD HEPÁTICA OBSTRUCTIVA, OTROS TRATAMIENTO CON DROGAS, ALCOHOLISMO) Y DEBE REALIZARSE LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL , COLESTEROL LDL, COLESTEROL HDL Y TRIGLICÉRIDOS. LA DETERMINACIÓN DE LOS LÍPIDOS DEBERÍA REALIZARSE

51

f



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

A INTERVALOS NO MENORES DE CUATRO SEMANAS Y LA DOSIS DEBE AJUSTARSE DE ACUERDO CON AL RESPUESTA DEL PACIENTES AL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 5 MG de ENALAPRIL, 5 MG de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ENALAPRIL 5 MG, SIMVASTATINA 5 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 0.851 MG, TALCO 1 MG, LACTOSA HIDRATADA 22.415 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 20.318 MG, ACIDO ASCORBICO 1.752 MG, LACTOSA ANHIDRA 73.6 MG, BUTILHIDROXIANISOL 0.013 MG, CROSPVIDONA 10 MG, TALCO SILICONADO 8.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA (TIPO A) 1.501 MG, ACIDO SILICO COLOIDAL 1.05 MG, ALMIDON DE MAIZ 9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES POR 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS (SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

5
-
Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS (SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A MENOS DE 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.





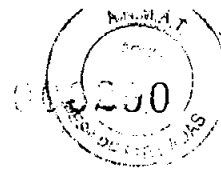
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T*

Se extiende a ROEMMERS S.A.I.C.F. el Certificado N° **55972**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 DIC 2010** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

8036


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



8036



ROEMMERS

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos.

ROE-3549 5/5

ENALAPRIL/SIMVASTATINA

Comprimidos

Vía oral

EXPENDIO BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Enalapril maleato 5 mg; Simvastatina 5 mg. Excipientes c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica


Elaborado en José E. Rodó 6424 (C1440AKJ) – Capital Federal

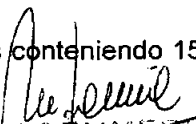
LABORATORIOS ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350 – B1636AKJ
Olivos – Pcia. de Buenos Aires

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 15, 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8289



8036



ROEMMERS

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 500 comprimidos.

ROE-3549 5/5

ENALAPRIL/SIMVASTATINA

Comprimidos

Vía oral

EXPENDIO BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Enalapril maleato 5 mg; Simvastatina 5 mg. Excipientes c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE
CERTIFICADO N°

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

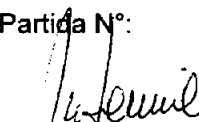
Elaborado en José E. Rodó 6424 (C1440AKJ) – Capital Federal

LABORATORIOS ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350 – B1636AKJ
Olivos – Pcia. de Buenos Aires

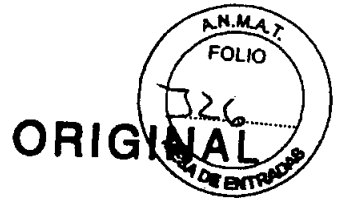
Fecha de Vencimiento:

Partida N°:


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APUDERADA


ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269

8036



INDUSTRIA ARGENTINA

EXPENDIO BAJO RECETA

ROE-3549 5/5
ENALAPRIL/ SIMVASTATINA
Comprimidos
Vía oral

FÓRMULA

ROE-3549 Comprimidos 5/5 mg: Cada comprimido contiene: **Enalapril maleato 5 mg Simvastatina 5 mg.** Excipientes: Lactosa hidratada 22,415 mg; Butil Hidroxi Anisol 0,013 mg; Acido ascórbico 1,752 mg; Acido cítrico 0,851 mg; Celulosa microcristalina 20,318 mg; Croscarmelosa sódica tipo A 1,501 mg; Acido silícico coloidal 1,050 mg; Almidón de maíz 9,000 mg; Talco 1,000 mg; Talco siliconado 8,500 mg; Lactosa anhidra 73,600 mg; Crospovidona 10,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Vasodilatador. Hipolipemiante.

INDICACIONES

ROE-3549 está indicado en aquellos pacientes en los que resulta adecuado el tratamiento conjunto con Enalapril y Simvastatina.

Las indicaciones de los componentes son:

Enalapril

Está indicado en todos los grados de hipertensión arterial esencial y en la hipertensión renovascular; en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la que mejora los síntomas, reduce la mortalidad y disminuye la frecuencia de hospitalizaciones y en la disfunción ventricular izquierda estable clínicamente asintomática (fracción de eyección $\leq 35\%$) en la que retrasa la evolución a insuficiencia cardíaca manifiesta y disminuye la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Simvastatina

El tratamiento con hipolipemiantes está destinado a los pacientes con riesgo aumentado de

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS SAIGF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 3200



padecer eventos clínicos relacionados con la arteriosclerosis en función de la colesterolemia, la presencia de enfermedad coronaria 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 ha resultado insuficiente.

Enfermedad cardíaca coronaria

En los pacientes con riesgo aumentado de padecer eventos coronarios por enfermedad coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica o antecedentes de enfermedad cerebrovascular, la Simvastatina está indicada para reducir el riesgo de mortalidad total al disminuir la muerte de origen coronario, reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y de accidente cerebrovascular y reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria o no coronaria.

Hiperlipidemias

En las hiperlipidemias la Simvastatina está indicada como un complemento de la dieta para:

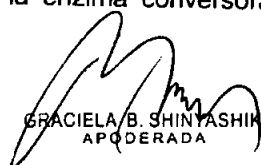
- Reducir el colesterol total, el colesterol-LDL, las apolipoproteínas B y los triglicéridos y aumentar el colesterol-HDL, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en las dislipidemias mixtas (tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson).
- Tratar las hipertrigliceridemias (hiperlipidemia tipo IV de la clasificación de Fredrickson).
- Tratar las disbetalipoproteinemias primarias (hiperlipidemia tipo III de la clasificación de Fredrickson).
- La Simvastatina también está indicada para reducir el colesterol total y el colesterol-LDL en pacientes adultos y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por 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, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos con drogas, alcoholismo) y debe realizarse la determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.

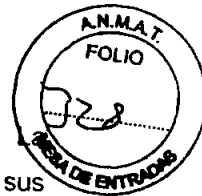
La determinación de los lípidos debería realizarse a intervalos no menores de 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Enalapril: Luego de la administración oral el Enalapril es rápidamente absorbido e hidrolizado a enalaprilato, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I en


GRACIELA B. SHINYASHINI
APODERADA


ROEMMERS SAICH
MIRTA B. FARINA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269



angiotensina II (ECA), no sulfidrílico, altamente específico y de acción prolongada. inhibición de la ECA se traduce en disminución de la angiotensina II plasmática y de sus efectos vasopresor y estimulante de la secreción de aldosterona, con la consiguiente reducción de la presión arterial. La disminución de la presión arterial es de comienzo gradual y se mantiene durante 24 horas después de una toma única diaria. No se ha descrito disminución de los efectos en los tratamientos a largo plazo, ni efecto rebote con la interrupción del tratamiento. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se benefician particularmente por la disminución de la precarga y la postcarga, con aumento del volumen minuto sin taquicardia refleja.

Simvastatina: Es un hipolipemiante perteneciente al grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas. La Simvastatina es una lactona inactiva que, después de la ingestión oral, es hidrolizada a su b-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 Simvastatina ha demostrado disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL y apolipoproteína B. Además, durante el tratamiento con Simvastatina se ha observado reducción del colesterol-VLDL y de los triglicéridos plasmáticos y aumento del colesterol-HDL.

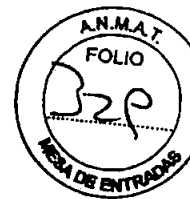
Farmacocinética:

Enalapril: La concentración plasmática máxima se obtiene dentro de la hora posterior a la administración oral. La absorción se ha estimado en alrededor del 60% y no es alterada por la presencia de alimentos. Luego de la absorción el Enalapril es convertido en enalaprilato con mayor actividad biológica pero escasa absorción por vía oral. La concentración plasmática máxima de enalaprilato ocurre 3 a 4 horas después de la administración de Enalapril por vía oral. La eliminación es principalmente renal. No se han descrito otros metabolitos del Enalapril aparte del enalaprilato y prácticamente el 94% de la dosis se recupera en estas dos formas en la orina y las heces. La concentración plasmática presenta una fase terminal prolongada que representa una pequeña fracción que permanece unida a la ECA. La vida media efectiva de acumulación de enalaprilato luego de administraciones múltiples de Enalapril es de 11 horas. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal con velocidad de filtración > 30 ml/minuto es similar a la de los pacientes con función renal normal. Cuando el clearance de creatinina es ≤ 30 ml/minuto aumenta la concentración plasmática, el t_{max} y el tiempo para alcanzar el estado estable y aumenta la vida media efectiva del enalaprilato. El enalaprilato es dializable. El Enalapril aparece en la leche y atraviesa la barrera placentaria.

Simvastatina: Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con C^{14} la concentración plasmática máxima de Simvastatina 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 Simvastatina sufre un extenso

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROSEMERG SAUF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269



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 Simvastatina como su b-hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos activos principales son el b-hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetil y 6-exometilene. Luego de la administración oral, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de **ROE-3549** debe ser adaptada a cada paciente teniendo en cuenta la eficacia y tolerancia para cada uno de los componentes del medicamento en el tratamiento de la hipertensión/insuficiencia cardíaca e hiperlipidemia.

Las dosis recomendadas para cada uno de sus componentes son:

Enalapril

Hipertensión arterial: 10 a 40 mg por día.

Insuficiencia cardíaca: Se administrarán 5 mg por día aumentando si es necesario la dosis progresivamente hasta 20 mg por día, repartidos en una o dos tomas.


En todos los casos se aconseja comenzar con una dosis pequeña e incrementarla hasta lograr la acción terapéutica deseada.

La iniciación de la terapéutica puede realizarse con Enalapril 2,5 mg.

Enalapril 2,5 mg está indicado también como dosis de mantenimiento en algunos casos de hipertensión arterial leve o de insuficiencia cardíaca.

Hipertensión renovascular: Los pacientes con hipertensión renovascular son particularmente sensibles a los agentes inhibidores de la enzima de conversión como el Enalapril. Esta sensibilidad se expresa clínicamente en la respuesta hipotensora y en las modificaciones de la función renal. Por este motivo, el tratamiento debe ser vigilado cuidadosamente, comenzando con dosis de 2,5 mg y ajustando luego las dosis mediante aumentos progresivos realizados con mucha prudencia. Los pacientes con hipertensión renovascular suelen responder a la dosis de 20 mg por día en una sola toma. La función renal debe vigilarse periódicamente en especial si se administran concomitantemente diuréticos (ver Precauciones y Advertencias).

Pacientes con insuficiencia renal: Las dosis habitualmente útiles por día son las siguientes: para insuficiencia renal con clearance de creatinina entre 30 y 80 ml/min: 5 - 10 mg de Enalapril por día; clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/min: 2,5 - 5 mg de Enalapril por día; clearance de creatinina menor que 10 ml/min: 2,5 mg de Enalapril los días de diálisis.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8259

8036

ORIGINAL



Simvastatina:

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

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 la dosis de Simvastatina 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 la Simvastatina debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles. Es necesario corroborar si las concentraciones de ROE-3549 pueden adaptarse al tratamiento de estos pacientes.

Pacientes ancianos:

Comenzar el tratamiento con una dosis de 5 mg, ajustando luego la posología según la respuesta. En los pacientes ancianos se pueden lograr reducciones máximas del colesterol-LDL con dosis diarias 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).

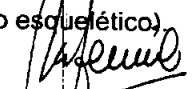
Tratamiento con otros hipolipemiantes:

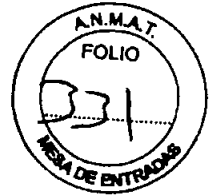
La Simvastatina es efectiva sola o cuando se la emplea concomitantemente con resinas secuestradoras de los ácidos biliares. Si la Simvastatina se usa asociada a gemfibrozil, otros fibratos o dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico (niacina, > 1g/día), la dosis no debe exceder los 10 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

Tratamiento con amiodarona o verapamilo:

En los pacientes en tratamiento concomitante con amiodarona o verapamilo la dosis de Simvastatina no debe exceder los 20 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAIGF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAYO 1998



Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a que la Simvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal severa. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con 5 mg/día y deben ser controlados cuidadosamente (ver Advertencias, Músculo esquelético).

ROE-3549 puede ser utilizado para iniciar el tratamiento en pacientes con hiperlipidemia e hipertensión o insuficiencia cardíaca. La dosis inicial recomendada de **ROE-3549** estará basada en la combinación de las dosis iniciales recomendadas apropiadas de cada uno de los componentes.

Los pacientes pueden tomar **ROE-3549** en dosis equivalentes a los productos por separado o tomar **ROE-3549** en una dosis determinada más dosis adicionales de Enalapril o Simvastatina o ambos para obtener un mayor efecto antihipertensivo, vasodilatador o hipolipemiante.

ROE-3549 también puede ser usado para proveer tratamiento adicional a los pacientes que ya se encuentran en tratamiento con alguno de los componentes. Como tratamiento inicial para una indicación y continuación del tratamiento de otra, la dosis inicial recomendada de **ROE-3549** debe ser elegida sobre la base de la dosis empleada hasta ese momento del componente que se continuará tomando y la dosis inicial recomendada del componente agregado.

ROE-3549 puede ser reemplazado por la administración de los componentes por separado en dosis equivalentes.

La dosis máxima del componente Enalapril de **ROE-3549** es de 40 mg una vez por día. La dosis máxima del componente Simvastatina de **ROE-3549** es de 80 mg una vez por día.

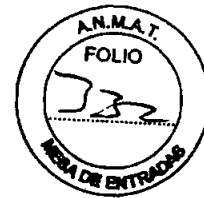
CONTRAINDICACIONES

ROE-3549 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad reconocida al Enalapril, a la Simvastatina o a otras estatinas. Pacientes con antecedentes de angioedema idiopático, hereditario o relacionado con tratamientos previos con inhibidores de la ECA. Pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.

Embarazo: **ROE-3549** está contraindicado durante el embarazo. La administración de **ROE-3549** 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.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8260



Lactancia: ROE-3549 está contraindicado durante la lactancia.

ROE-3549 está contraindicado en niños menores de 10 años, niños con clearance de creatinina $< 30 \text{ ml/minuto}/1,73 \text{ m}^2$ y niñas premenárquicas.

ADVERTENCIAS

Enalapril

Reacciones anafilactoides:

Se han comunicado raros casos de reacciones adversas serias con los inhibidores de la ECA posiblemente debidas a que afectan el metabolismo de los eicosanoides y polipéptidos, incluyendo la bradiquinina endógena. Entre ellas se ha comunicado angioedema de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En tales casos se debe interrumpir la administración de **ROE-3549**, dar aviso al médico e instaurarse el tratamiento y los controles adecuados de inmediato. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionados con inhibidores de la ECA pueden presentar mayor riesgo de padecerlo.

Se han informado casos aislados de reacciones anafilactoideas en pacientes en tratamiento de desensibilización, en pacientes en diálisis con membranas de alto flujo y en pacientes en aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción con dextrán sulfato.

Hipotensión:

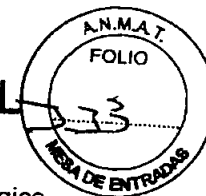
La hipotensión excesiva es rara en pacientes hipertensos sin complicaciones. En los pacientes con insuficiencia cardíaca debe iniciarse el tratamiento con precaución porque suelen presentar un descenso de la presión arterial especialmente con la primera dosis. Los pacientes con mayor riesgo de hipotensión son quienes presentan: insuficiencia cardíaca, hiponatremia, tratamiento con altas dosis de diuréticos, diuresis intensa reciente o aumento de la dosis de diuréticos, diálisis y depleción severa de sal y/o volumen de cualquier etiología. Puede ser recomendable discontinuar el diurético (excepto en la insuficiencia cardíaca), disminuir la dosis de diurético o aumentar cuidadosamente la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con **ROE-3549** en pacientes con riesgo de hipotensión excesiva. Los pacientes con riesgo de hipotensión excesiva o con antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular deben ser controlados cuidadosamente las dos primeras semanas de tratamiento con **ROE-3549** y cada vez que se ajuste la dosis de Enalapril o del diurético.

Neutropenia, agranulocitosis:

Se han informado casos de neutropenia o agranulocitosis en pacientes tratados con


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAICF
MIRJA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269



inhibidores de la ECA y también con Enalapril. Se recomienda el control hematológico periódico en pacientes con enfermedades renales y del colágeno.

Insuficiencia hepática:

Muy raramente se han informado casos de ictericia que evolucionan a la insuficiencia hepática con los inhibidores de la ECA. Se debe interrumpir el tratamiento si aparece ictericia o aumento de las enzimas hepáticas.

Morbilidad y mortalidad fetal y neonatal:

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se los administra a mujeres embarazadas particularmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Estos efectos no se han presentado en mujeres embarazadas expuestas a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se detecta un embarazo los inhibidores de la ECA deben ser interrumpidos lo antes posible. Los recién nacidos expuestos a los inhibidores de la ECA durante el embarazo deben ser controlados estrictamente para descartar hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

Simvastatina

Músculo esquelético

La Simvastatina y otras estatinas pueden causar ocasionalmente miopatía que se manifiesta por dolor, aumento de la sensibilidad 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 es aumentado por la disminución marcada de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma.

El riesgo de miopatía/rhabdomiolisis también es aumentado por el tratamiento concomitante con otras drogas: ciclosporina; itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona, gemfibrozil, otros fibratos o ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes (> 1 g/día), amiodarona o verapamilo y cuando se administran dosis altas de Simvastatina y se consumen grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro por día).

Los médicos que consideren la administración conjunta de **ROE-3549** con cualquiera de estos medicamentos, deben evaluar cuidadosamente la relación riesgo beneficio y deben controlar de cerca a los pacientes con el objeto de detectar signos o síntomas que hagan sospechar una miopatía, particularmente en los meses iniciales de tratamiento y durante los periodos de aumento de la dosis. Se puede considerar la determinación periódica de la

GRACIELA B. SHIMYASHIKI
APODERADA

ROE-3549 SAICOP
MARTA B. FARINA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269

8036 ORIGINAL



CPK, pero no es seguro que dicho monitoreo pueda prevenir la ocurrencia de una miopatía severa.

El tratamiento con **ROE-3549** debe ser suspendido transitoriamente o interrumpido en los pacientes que presentan miopatía o factores predisponentes para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej.: infecciones agudas severas, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos graves, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos y convulsiones).

Disfunción hepática:

Se han informado muy excepcionalmente (~1%) aumentos persistentes de las transaminasas (TGO, TGP) al triple del límite superior normal en pacientes tratados con Simvastatina. 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 de iniciar el tratamiento y luego cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes que requieran una dosis de Simvastatina de 80 mg/día deben realizar un control adicional a los tres meses y luego periódicamente por ej.: semestralmente durante el primer año de tratamiento. 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.

ROE-3549 debe ser administrado con precaución a pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o el aumento de las transaminasas de origen desconocido son contraindicaciones para usar **ROE-3549**.

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.

PRECAUCIONES

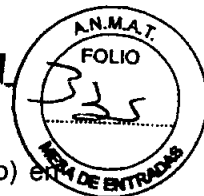
Enalapril

El estudio clínico de todos los pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca debe incluir la evaluación de la función renal.

Es imprescindible un control estricto de los parámetros que evalúan la función renal o se

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269



correlacionan con la misma (creatinina sérica, clearance de creatinina, potasio sérico) en caso de insuficiencia renal grave, estenosis de la arteria renal, en pacientes con insuficiencia cardíaca cuya función renal dependa del eje renina - angiotensina- aldosterona o en pacientes tratados con diuréticos. En estos casos podría observarse, en raras ocasiones, un empeoramiento de la función renal que obliga a suspender la medicación.

Como sucede con todos los vasodilatadores, el Enalapril debe ser administrado con precaución en pacientes con estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

Se deberá tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, siendo necesario en estos casos ajustar la dosis según el clearance de creatinina.

Administrar con precaución a pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia vascular cerebral, en quienes puede resultar perjudicial el descenso brusco de la presión arterial, especialmente al iniciar el tratamiento.

Se ha informado aumento del potasio plasmático en alrededor del 1% de los pacientes hipertensos en tratamiento con Enalapril. En la mayoría de los casos éste fue aislado y se resolvió aun con la continuación del tratamiento. Los factores que incrementan el riesgo de hiperkalemia son: insuficiencia renal, diabetes y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal a base de potasio, que deben ser empleados con precaución.

Se ha informado la aparición de tos no productiva persistente con los inhibidores de la ECA, que se resuelve con la interrupción de la administración. Esta posibilidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la tos.

Durante la cirugía y la anestesia debe vigilarse la aparición de hipotensión arterial que puede ser corregida con expansores de volumen.

Simvastatina

Como la Simvastatina 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 **ROE-3549**.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente al médico la aparición de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular de causa desconocida y sobre la necesidad de informar que se encuentran tomando **ROE-3549** a otros médicos que les indiquen otras medicaciones.

Embarazo: Los estudios toxicológicos preclínicos han evidenciado efectos perjudiciales sobre el producto de la concepción. Por tal motivo, **ROE-3549** está contraindicado durante el embarazo. Si se detectara un embarazo, el tratamiento con **ROE-3549** deberá ser interrumpido lo antes posible.

Lactancia: El Enalapril y su metabolito el enalaprilato se eliminan en la leche humana en


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8259



cantidades mínimas, pero pueden ocasionar reacciones adversas en el lactante. Se desconoce si la Simvastatina se elimina en la leche humana. Por lo tanto, no se debe administrar **ROE-3549** a mujeres que se encuentren amamantando. Si el médico considerara que el uso de **ROE-3549** es esencial para la madre, se deberá interrumpir la lactancia y adoptar un método alternativo de alimentación del lactante.

Uso pediátrico: La eficacia y seguridad del Enalapril ha sido demostrada en niños hipertensos de 1 mes a 16 años de edad. El Enalapril no debe administrarse a recién nacidos y a niños con clearance de creatinina $< 30 \text{ ml/minuto}/1,73 \text{ m}^2$. Se desconoce la eficacia y seguridad de la Simvastatina en niños menores de 10 años y en niñas premenárgicas. **ROE-3549** no debe ser administrado a niños menores de 10 años, niños con clearance de creatinina $< 30 \text{ ml/minuto}/1,73 \text{ m}^2$ y niñas premenárgicas. Las adolescentes deben ser aconsejadas sobre el uso de métodos anticonceptivos mientras dure el tratamiento con **ROE-3549**.

Uso geriátrico: Administrar con precaución pues algunos pacientes ancianos han presentado una respuesta mayor al Enalapril que los sujetos jóvenes.

Interacciones medicamentosas:

No se han informado interacciones clínicamente significativas entre los inhibidores de la ECA y las estatinas y tampoco entre el Enalapril y la Simvastatina. Las interacciones medicamentosas de **ROE-3549** son las conocidas para cada uno de sus componentes.

Enalapril

Diuréticos: En caso de asociarse a diuréticos, puede resultar una disminución excesiva de la presión arterial. La posibilidad de este efecto puede minimizarse discontinuando la administración de diuréticos o aumentando el consumo de sal antes de iniciar el tratamiento con **ROE-3549** por lo que la asociación debe realizarse con prudencia. Si no se puede interrumpir el diurético se recomienda controlar al paciente durante dos horas luego de la primera toma de **ROE-3549** o hasta que la presión arterial se estabilice.

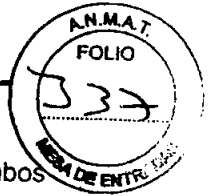
Medicamentos que aumentan el potasio sérico: Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, pues puede producirse un aumento significativo del potasio sérico, particularmente en pacientes con deterioro de la función renal. No deben emplearse medicamentos ahorradores de potasio en pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento con **ROE-3549**.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): En algunos pacientes con alteración de la función renal tratados con AINEs, la administración de Enalapril puede producir un deterioro adicional de la misma. Normalmente, este efecto suele ser reversible.

Litio: Todos los medicamentos que producen eliminación de sodio, incluyendo el Enalapril,


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


ROEMMERS SAUCO
MARTA B. FARINA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269



pueden disminuir la eliminación del litio. Por lo tanto, en los pacientes que reciban ambos medicamentos debe controlarse periódicamente la concentración sérica de litio.

Otros medicamentos cardiovasculares: El Enalapril ha sido administrado concomitantemente con betabloqueantes, metildopa, nitratos, antagonistas del calcio, hidralazina, prazosina y digoxina, sin observarse interacciones clínicamente significativas.

Simvastatina

Interacciones mediadas por el CYP3A4: La Simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad, por lo tanto, se considera poco probable que afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por el CYP3A4. Los inhibidores potentes del CYP3A4 (ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona, grandes cantidades de jugo de pomelo [más de 1 litro/día]) pueden aumentar el riesgo de miopatía por reducción de la eliminación de Simvastatina.

Interacciones con drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía por sí solas: Gemfibrozil, otros fibratos, niacina (ácido nicotínico, > 1 g/día).

Amiodarona o verapamilo: La administración concomitante con Simvastatina aumenta el riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

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: Se ha observado una disminución de la $C_{máx}$ media sin cambios en la AUC de la Simvastatina 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. Por lo tanto se recomienda un control cuidadoso de los pacientes en tratamiento con digoxina cuando se inicie el tratamiento con **ROE-3549**.

Anticoagulantes orales: La administración de Simvastatina 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 protrombina 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 protrombina antes de iniciar el tratamiento con **ROE-3549** 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 en los pacientes bajo

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMMERS SAICF
VIRTA B. FARINA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269



tratamiento con anticoagulantes 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.

REACCIONES ADVERSAS

No se han informado reacciones adversas específicas con la administración conjunta de los dos componentes de **ROE-3549**. Es de esperar que las reacciones adversas de **ROE-3549** sean de frecuencia, naturaleza y severidad similar a las informadas con la administración de Enalapril y/o Simvastatina:

Enalapril

Existe amplia experiencia con la administración de Enalapril tanto en hipertensión arterial como en insuficiencia cardíaca, incluyendo datos sobre la administración durante períodos prolongados. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas han sido leves y transitorias.

Las experiencias adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes tratados con Enalapril en estudios controlados fueron: Fatiga, efectos ortostáticos, astenia, síncope, dolor torácico. Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos. Hipotensión, angina de pecho, infarto de miocardio. Cefalea, mareos, vértigo. Tos, bronquitis, disnea, neumonía. Erupción cutánea (rash). Infección urinaria.

Más raramente se han informado las siguientes reacciones adversas:

Generales: reacciones anafilactoides, edema angioneurótico.

Cardiovasculares: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (posiblemente secundarios a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo), trastornos del ritmo cardíaco, palpitaciones, dolor precordial.

Digestivas: íleo, pancreatitis, hepatitis (hepatocelular o ictericia colestática), anorexia, dispepsia, constipación, estomatitis.

Hematológicas: raros casos de neutropenia, trombocitopenia y depresión medular.

Neurológicas/Psiquiátricas: depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesias.

Respiratorias: broncoespasmo, disnea, rinorrea, ronquera, asma.

Dermatológicas: diaforesis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica, urticaria, prurito, alopecia.

Otros: impotencia, visión borrosa, disgeusia, glositis, tinnitus.

Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, artralgia/artritis, mialgia/miositis, fiebre,

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMERS S.A.I.P.
MIRA B. FARINÁ
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 8269



serositis, vasculitis, leucocitosis, eosinofilia, fotosensibilidad, exantema y otras manifestaciones dermatológicas.

Hallazgos en los exámenes de laboratorio: Las alteraciones observadas durante la administración de Enalapril raramente fueron de importancia clínica. Se comunicaron incrementos de la creatinina y la urea sanguínea, de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina sérica, generalmente reversibles luego de la interrupción del tratamiento. También se han informado casos de hiperkalemia, de hiponatremia y de disminución de la hemoglobina y del hematocrito.

Simvastatina

La Simvastatina es generalmente bien tolerada. 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 Simvastatina:

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

Neurológicas/Psiquiátricas: disfunción de ciertos pares craneales (incluyendo alteraciones del gusto, de los movimientos extra-oculares 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, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, flushing, malestar, disnea, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

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

Dermatológicas: 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.

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

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

ROEMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 3191

8036 ORIGINAL



Alrededor del 5% de los pacientes presentó 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Enalapril: Existen datos limitados acerca de la sobredosis de Enalapril en seres humanos. Los síntomas prominentes han sido hipotensión marcada (6 horas después de la ingestión de los comprimidos) y estupor. Se recomienda efectuar evacuación gástrica (lavado gástrico o inducción del vómito). La hipotensión arterial se puede tratar con infusión intravenosa de solución salina normal. El enalaprilato puede ser removido de la circulación mediante hemodiálisis. No se han descripto antidotos específicos.

Simvastatina: 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. 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 / 658-7777.

Presentaciones:

ROE-3549 Comprimidos 5/5 mg: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo 500 comprimidos.

Fecha de última revisión:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 (C1440AKJ) – Capital Federal

LABORATORIOS ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350 – B1636AKJ
Olivos – Pcia. de Buenos Aires

Información al consumidor ☎ 0-800-333-5658
www.roemmers.com.ar

GRACIELA B. SHINASHIKI
APODERADA

Mirta Beatriz Fariña
ROEMMERS SAICF
MIRTA B. FARIÑA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 8269