



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0330

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020235-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FINADIET S.A.C.I.F.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COLEFLUX 10 - 20 - 40 - 80 / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg aprobada por Certificado N° 51.923.

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.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0330

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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COLEFLUX 10 - 20 - 40 - 80 / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg, aprobada por Certificado N° 51.923 y Disposición N° 8171/04, propiedad de la firma FINADIET S.A.C.I.F.I., cuyos textos constan de fojas 33 a 59.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 8171/04 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 41, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0330

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.923 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020235-12-2

DISPOSICIÓN N° 0330

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.923 y de acuerdo a lo solicitado por la firma FINADIET S.A.C.I.F.I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

0330

Nombre comercial / Genérico/s: COLEFLUX 10 - 20 - 40 - 80 / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8171/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011174-04-7.-

S.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8171/04.-	Prospectos de fs. 33 a 59, corresponde desglosar de fs. 33 a 41.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

Handwritten marks and signature



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

a la firma FINADIET S.A.C.I.F.I., Titular del Certificado de Autorización Nº  
51.923 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...22.ENE.2013.....,del mes  
de.....

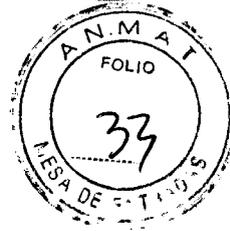
Expediente Nº 1-0047-0000-020235-12-2

DISPOSICIÓN Nº **0 3 3 0**

js

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

0330



Proyecto de Prospecto Interno  
Industria Argentina

**COLEFLUX 10 - 20 - 40 - 80**  
**SIMVASTATINA 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta

**Composición:**

Cada comprimido recubierto **COLEFLUX 10** contiene:

Simvastatina 10 mg

*Excipientes:* Almidón pregelatinizado 23 mg, Ácido ascórbico 5,2 mg, Opadry II HP (alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/ talco) 2,95 mg, Ácido cítrico 1 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Laurilsulfato de sodio 1 mg, Amarillo ocaseo, laca 0.05 mg, Butilhidroxianisol 0.04 mg; Ludipress c.s.p. 100 mg.

Cada comprimido recubierto **COLEFLUX 20** contiene:

Simvastatina 20 mg

*Excipientes:* Almidón pregelatinizado 46 mg, Ácido ascórbico 10,4 mg, Opadry II HP (alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/ talco) 5,9 mg, Ácido cítrico 2 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Laurilsulfato de sodio 2 mg, Amarillo ocaseo, laca 0.10 mg, Butilhidroxianisol 0.8 mg, Ludipress c.s.p. 200 mg

Cada comprimido recubierto **COLEFLUX 40** contiene:

Simvastatina 40 mg

*Excipientes:* Almidón pregelatinizado 92 mg, Ácido ascórbico 20,8 mg, Opadry II HP (alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/ talco) 11,8 mg, Ácido cítrico 4 mg, Estearato de magnesio 4 mg, Laurilsulfato de sodio 4 mg, Amarillo ocaseo, laca 0.20 mcg, Butilhidroxianisol 0.16 mcg, Ludipress c.s.p. 400 mg

Cada comprimido recubierto **COLEFLUX 80** contiene:

Simvastatina 80 mg

*Excipientes:* Almidón pregelatinizado 184 mg, Ácido ascórbico 41,6 mg, Opadry II HP (alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/ talco) 23,6 mg, Ácido

MONICA CESANA GUALDI  
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



cítrico 8 mg, Estearato de magnesio 8 mg, Laurilsulfato de sodio 8 mg, Amarillo ocaso, laca 0.40 mg, Butilhidroxianisol 0.32 mg, Ludipress c.s.p. 800 mg.

### **Acción Terapéutica**

Hipocolesterolemia Hipolipemiente. Clasificación ATC: C10AA01

### **Indicaciones**

Hipercolesterolemias primarias incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (dislipidemia tipo II Frederickson) o hiperlipidemia combinada cuando la respuesta a la dieta y otras medidas solas son insuficientes.

Hipertrigliceridemia (dislipidemia tipo IV de Frederickson)

Prevención de infarto de miocardio y reducción de la mortalidad en pacientes con alto riesgo de cardiopatía (con o sin hiperlipidemia) por ejemplo: pacientes diabéticos, con antecedentes de accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o cardiopatía coronaria en curso.

En pacientes con hipercolesterolemia y cardiopatía coronaria, reduce la progresión de la aterosclerosis coronaria y el desarrollo de nuevas lesiones y oclusiones.

Hipercolesterolemia familiar homocigota.

Disbetalipoproteinemia primaria (dislipidemia tipo III de Frederickson).

En la hipertrigliceridemia aislada (tipos I, IV y V) simvastatina no debe ser indicado.

### **Acción Farmacológica:**

Simvastatina es un hipolipemiente, inhibidor de la HMG CoA-reductasa (hidroximetil - metilglutaril coenzima A reductasa).

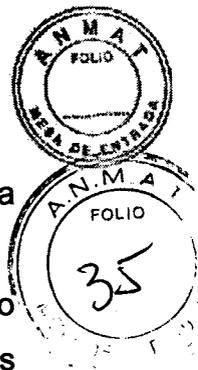
Esta enzima cataliza una etapa temprana de la síntesis intracelular del colesterol, etapa que permite la transformación de HMG-CoA en ácido mevalónico, precursor de los esteroides.

Simvastatina disminuye la concentración plasmática del colesterol total, del colesterol LDL, de la apolipoproteína B, del colesterol VLDL y de triglicéridos.

  
MONICA SUSANA GUALDI  
ARODERADA

  
LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR O. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



Esto produce un aumento moderado del colesterol HDL y una disminución de la relación colesterol total/ colesterol HDL y colesterol LDL/ colesterol HDL.

La inhibición de la HMG CoA reductasa es parcial a las dosis terapéuticas. Esto es importante, ya que siendo el colesterol un precursor de las hormonas esteroideas, simvastatina no ejerce un efecto clínico sobre el metabolismo de las hormonas esteroideas.

Simvastatina no produce un aumento de la litogenicidad de la bilis por lo cual no se observa un aumento de la incidencia de litiasis biliar en la administración continuada durante largos períodos.

La respuesta biológica comienza a las dos semanas de tratamiento y llega al máximo a las 4-6 semanas, permaneciendo estable durante el curso del tratamiento.

#### **Farmacocinética:**

Simvastatina se absorbe bien luego de su administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1,3 a 2,4 horas luego de su administración.

Simvastatina es una lactona inactiva que es rápidamente hidrolisada en el hígado al  $\beta$ -hidroxiácido correspondiente.

Debido a un importante primer paso metabólico en el hígado, su biodisponibilidad sistémica es baja, aproximadamente 4-5 % de la dosis.

Su unión a proteínas plasmáticas es mayor al 90% (95%).

La vida media es de aproximadamente 2 horas. Se elimina principalmente con las heces (60%) y en menor grado con orina (13%) en forma de metabolitos inactivos. Menos del 0,5% de la dosis es eliminada con orina en forma de inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

#### **Posología y forma de administración**

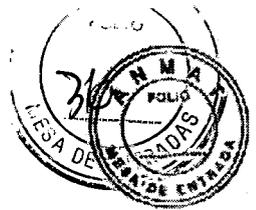
##### **Dosificación recomendada**

La escala de dosificación habitual es de 5 a 40 mg/día. En pacientes con enfermedad coronaria, se puede comenzar simvastatina simultáneamente con

MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



una dieta. La dosis de inicio habitual recomendada es 10 o 20 mg una vez al día a la noche.

Para los pacientes con alto riesgo de padecer un episodio de enfermedad coronaria debido a una enfermedad coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad cerebrovascular, la dosis de inicio recomendada es 40 mg/día en una toma única nocturna. Las averiguaciones de lípidos deben realizarse después de las 4 semanas de tratamiento y luego periódicamente.

#### **Dosificación restringida para 80 mg**

Debido al aumento del riesgo de miopatía, inclusive rabdomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de 80 mg de simvastatina debe estar restringido a pacientes que han estado tomando simvastatina 80 mg en forma crónica (ej. durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.

A los pacientes que no puedan alcanzar su objetivo de colesterol LDL utilizando la dosis de 40 mg de simvastatina no se les debe ajustar la dosis a 80 mg debido al alto riesgo de miopatía, inclusive rabdomiólisis, asociado con la dosis de 80 mg de simvastatina, pero deben ser puestos en un tratamiento alternativo reductor del colesterol LDL que provea una mayor reducción del colesterol LDL.

#### **Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota**

La dosificación recomendada es 40 mg/día a la noche (ver **Dosificación restringida para 80 mg**). La simvastatina debe usarse como un complemento para otros tratamientos reductores de lípidos (ej. aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

#### **Adolescentes (10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota**

La dosis recomendada habitual de inicio es 10 mg una vez al día a la noche. La escala de dosificación recomendada es de 10 a 40 mg/día; la dosis máxima recomendada es 40 mg/día. Las dosis deben ser individualizadas según el objetivo recomendado de tratamiento. Los ajustes deben realizarse en intervalos de 4 semanas o más.

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



### **Pacientes con insuficiencia renal**

Dado que la simvastatina no conlleva excreción renal significativa, no es necesaria la modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando la simvastatina se administra a pacientes con insuficiencia renal severa; tales pacientes deben ser iniciados con 5 mg/día y monitoreados de cerca.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) la dosis recomendada es de 10 mg/ día. Si fuera necesario aumentarla, se debe hacer con precaución. El tratamiento debe acompañarse con una dieta hipocolesterolemia y ejercicio.

Simvastatina se puede asociar a otros hipocolesterolemiantes secuestrantes de ácidos biliares.

Si se administra con gemfibrozil, fibratos o niacina la dosis no debe ser mayor a 10 mg/ día.

### **Pacientes que toman Verapamilo o Diltiazem**

La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg/día.

### **Pacientes que toman Amiodarona, Amlodipina o Ranolazina**

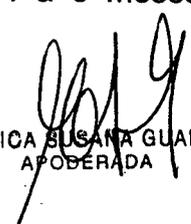
La dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día.

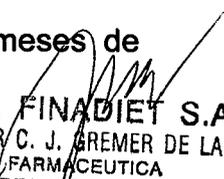
### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la droga o a cualquier otro ingrediente.
- Enfermedad hepática activa o elevación persistente de la transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Niños.
- Esta contraindicado el uso de Simvastatina asociada a itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol.

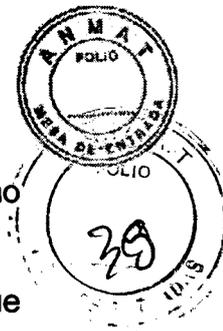
### **Advertencias**

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda efectuar un examen de la función hepática y repetirlo cada 4 a 6 meses durante los primeros 12 meses de

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. BREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



tratamiento. Si el nivel de transaminasas aumenta en 3 veces su límite máximo y este persiste, la terapéutica debe abandonarse.

No debe utilizarse en niños; en los ancianos se manejarán las dosis igual que en los adultos jóvenes.

Simvastatina provoca un aumento moderado y transitorio de la creatinfosfoquinasa plasmática de origen muscular. El aumento severo se manifiesta por mialgias difusas y debilidad muscular que a veces provoca rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal por mioglobinuria.

El riesgo de miopatía con simvastatina aumenta si se administra en forma simultánea con inmunosupresores, como las ciclosporinas; con fibratos o niacina. El riesgo de rabdomiolisis aumenta con la dosis.

El aumento con simvastatina debe suspenderse unos días antes en caso de cirugía mayor programada.

**Riesgo de daño muscular:** asociado a dosis de 80 mg/día o en asociaciones a fármacos que potencien el daño. Existen otros factores predisponentes: edad avanzada (> 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal.

### Precauciones

Si existiera un factor predisponente de insuficiencia renal, secundaria a rabdomiolisis, como infección aguda severa, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos o epilepsia no controlada el tratamiento debe interrumpirse.

Debe usarse con precaución en bebedores excesivos de alcohol por la posibilidad de insuficiencia hepática crónica preexistente.

Deberá 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.

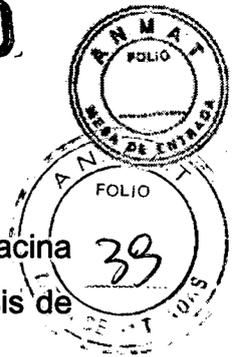
Deberá evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentren recibiendo simvastatina.

*n*

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



### **Interacciones Medicamentosas**

Se desaconseja su uso con fibratos, inmunosupresores (ciclosporina) y niacina porque aumenta el riesgo de rabdomiolisis. En caso de asociarse la dosis de Simvastatina no debe ser mayor a 10 mg/ día.

Se debe usar con precaución con anticoagulantes orales.

Aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina y de las antivitaminas K. No interfiere con el sistema oxidante hepático por lo cual no produce inducción enzimática.

No interacciona con digoxina ni propranolol.

Si se asocia con verapamilo o amiodarona la dosis no debe superar los 20 mg/ día para evitar el aumento de incidencia de miopatía.

### **Interacciones e influencia sobre pruebas de laboratorio:**

Se describen aumentos moderados de la creatinfosfoquinasa plasmática y de las transaminasas (ver advertencias).

### **Carcinogénesis – Mutagénesis – trastornos de la fertilidad:**

No se han descrito estos efectos.

### **Embarazo – efectos teratogénicos:**

En mujeres en edad de procrear, es necesario instaurar un tratamiento anticonceptivo durante el uso de simvastatina debido a que no existen suficientes estudios que aseguren la falta de teratogenicidad.

Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

**Insuficiencia renal:** como su eliminación por vía renal es escasa no requiere ajustar la dosis.

### **Reacciones Adversas:**

**Gastrointestinales:** Rara vez constipación, flatulencia, cólicos gastrointestinales; náuseas, dispepsia, diarrea, hepatitis.

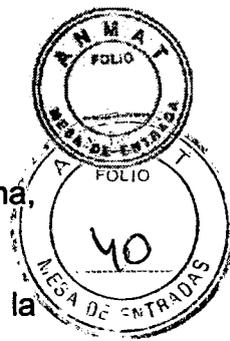
**Músculo esquelético:** raramente mialgia, miositis, rabdomiolisis.

**Dermatológicas:** Rara vez rash, prurito, fotosensibilización, alopecia.

MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



**Manifestaciones de hipersensibilidad:** Rara vez y consisten en angioedema, vascularitis, trombocitopenia, eosinofilia, urticaria y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes, sin embargo ocasionales, son la elevación de las transaminasas hepáticas y aumento de la CPK (creatinfosfoquinasa plasmática muscular).

Deben controlarse periódicamente los niveles séricos de estas enzimas. Si las cifras triplican los valores habituales debe suspenderse el tratamiento.

**Sobredosificación:**

La sobredosis accidental se considera superior a 450 mg/ día. Deberá tratarse sintomáticamente con medidas de soporte clínico general.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.**

*Conservar en lugar seco, a temperatura entre 15° y 30°C y proteger de la exposición directa de la luz*

**Presentación:**

**COLEFLUX 10 - 20 - 40 - 80:** En envases con 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.923

**Dirección Técnica:** Dagmar G. de Lago. Farmacéutica

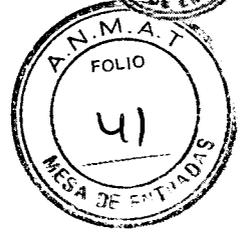
**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Irigoyen 3771 (C1208ABE)

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR G. DE LAGO GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

0330



Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel.: (011) 4981-5444/5544/5644/5744  
[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)

Fecha de última revisión: ...../...../.....  
Expte. nº 1-47-497-12-4

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
LAB. FINADIET S.A.  
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 6818

