



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

DISPOSICIÓN Nº **0412**

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022013-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TANAVAT / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 47.079.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N°

0412

Que a fojas 60 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 TANAVAT / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 47.079 y Disposición N° 3267/98, propiedad de la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., cuyos textos constan de fojas 8 a 31.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3267/98 los prospectos autorizados por las fojas 8 a 15 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



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

DISPOSICIÓN Nº **0412**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.079 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° 1-0047-0000-022013-12-8

DISPOSICIÓN N°

js

**0412**

  
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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0412**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.079 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: TANAVAT / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3267/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014084-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3267/98.-	Prospectos de fs. 8 a 31, corresponde desglosar de fs. 8 a 15.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., Titular del



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

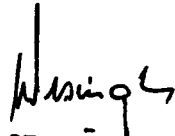
Certificado de Autorización N° 47.079 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**22 ENE 2013**.....

Expediente N° 1-0047-0000-022013-12-8

DISPOSICIÓN N°

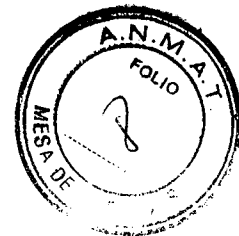
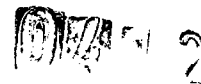
js

**04 1 2**

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



Proyecto de prospecto Interno  
Industria Argentina



**TANAVAT 5, 10 y 20 mg**  
**SIMVASTATINA 5, 10 y 20 mg**

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

**Composición**

**TANAVAT 5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 5 mg

*Excipientes:*(Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Acido ascórbico, Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol, Acido cítrico, Hidroxipropilmetilcelulosa/triacetina/dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Silicona emulsionada,

Oxido de hierro amarillo, Butilhidroxianisol , Lactosa anhidra c.s.p.) 133 mg.

**TANAVAT 10 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 10 mg

*Excipientes:*(Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Acido ascórbico, Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol, Acido cítrico, Hidroxipropilmetilcelulosa/triacetina/dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Silicona emulsionada, Oxido de hierro rojo, Butilhidroxianisol, Lactosa anhidra c.s.p.) 200 mg.

**TANAVAT 20 mg**

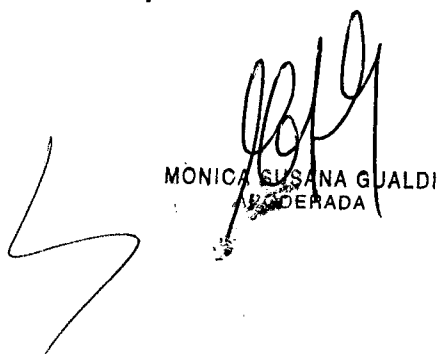
Cada comprimido recubierto contiene:

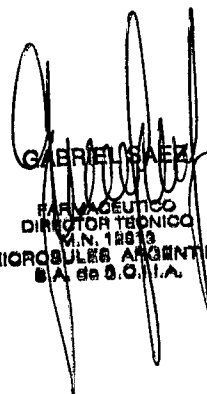
Simvastatina 20 mg

*Excipientes:*(Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Acido ascórbico, Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol, Acido cítrico anhidro, Hidroxipropilmetilcelulosa/lactosa/triacetina/dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Silicona

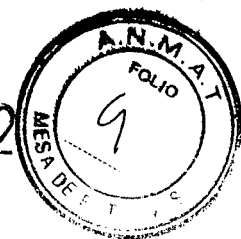
emulsionada, Butilhidroxianisol, Lactosa anhidra c.s.p.) 400 mg.

**Acción terapéutica**

  
MÓNICA SUSANA GUALDI  
MODERADA

  
GABRIEL BAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12213  
MICROBULS ARGENTINA  
S.A. S.R.L.

014 1 2



Hipocolesterolemiante. Código ATC: C10AA01.

### Indicaciones

- Hipercolesterolemias con aumento del colesterol total y del colesterol – LDL.
- Hipercolesterolemias primarias, cuando la respuesta a la dieta y otras medidas solas son inadecuadas.
- Hipercolesterolemia combinada e hipertrigliceridemia cuando la hipercolesterolemia es el factor de mayor preocupación.

### Acción Farmacológica

Simvastatina inhibe la enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG CoA- reductasa) que cataliza la biosíntesis del colesterol en sus primeros estadios. Reduce el colesterol total en plasma, la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). También incrementa la captación del LDL-colesterol en el hígado. Es eficaz en la reducción del colesterol total y colesterol - LDL

### Farmacocinética

Luego de la administración oral, la absorción digestiva de Simvastatina es rápida e importante. Sin embargo, en virtud del muy considerable metabolismo de 1er pasaje hepático, su biodisponibilidad sistémica es del 4% de la dosis ingerida. La vida media de eliminación plasmática es de 2 hs.

Simvastatina es hidrolisado en el hígado, su órgano blanco, en numerosos metabolitos activos (tal como el beta-hidroxiácido) e inactivos.

Simvastatina y sus metabolitos activos se ligan fuertemente a las proteínas plasmáticas (más del 90%).

El 80% de la actividad inhibitoria está relacionada con los beta-hidroxiácidos.

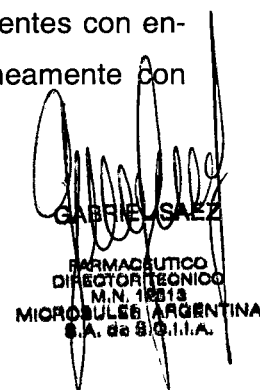
La principal vía de excreción es la biliar.

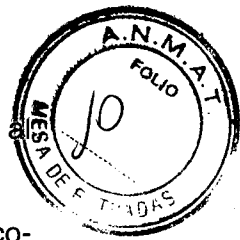
### Posología y forma de administración

#### 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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12213  
MICROBULLES ARGENTINA  
S.A. de S.O. I.T.A.



una dieta. La dosis de inicio habitual recomendada es 10 o 20 mg una vez 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**

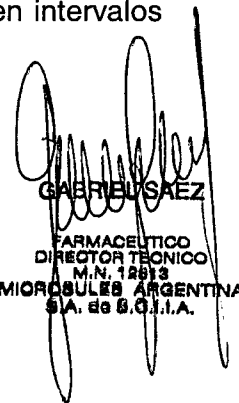
La dosificación recomendada es 40 mg/día a la noche (ver **Dosificación restringida para 80 mg**). La Simvastatina debe usarse como un complemento para otros tratamientos reductores de lípidos (ej. aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

**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.

**Pacientes con insuficiencia renal**

  
MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROBULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.





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 hipocolesterolemizante y ejercicio.

Simvastatina se puede asociar a otros hipocolesterolemizantes 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 tratamiento. Si el nivel de transaminasas aumenta en 3 veces su límite máximo y este persiste, la terapéutica debe abandonarse.

MONICA SUSANA GUALDI  
AFODERADA

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12215  
MICROBULBO ARGENTINA  
S.A. de S. P. I. A.

0412

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 tratamiento 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.

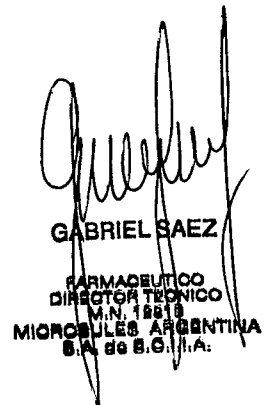
Deberá tenerse en cuenta las siguientes interacciones: si Simvastatina es indicada junto a verapamilo o diltiazem la dosis diaria no debe superar los 10 mg/día. Si es indicada junto a amiodarona y/o amlodipina, la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día.

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

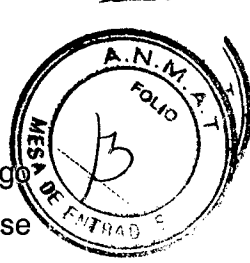
### Interacciones Medicamentosas

#### Asociaciones desaconsejadas:

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12213  
MICROBULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

07



- Fibratos: riesgos de aumento indeseables del tipo de rabdomiólisis. El riesgo de daño muscular aumenta con los inhibidores de la HMG CoA-reductasa si se asocia con inmunosupresores (ciclosporina) y con la niacina (ácido nicotínico).
- Antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol).

**Asociaciones que necesitan precauciones de empleo**

**Anticoagulantes orales:**

Los estudios clínicos demuestran que Simvastatina mejora ligeramente el efecto anticoagulante de la warfarina. En pacientes que reciben anticoagulantes se debe controlar el tiempo de protrombina cuando se les administra Simvastatina.

En pacientes que reciben antivitaminas K (AVK) las tasas de protrombina deben ser determinadas antes de comenzar el tratamiento y luego periódicamente como con todo paciente tratado con AVK. Si la posología de Simvastatina se modifica o si el tratamiento es discontinuado deben observarse las mismas precauciones.

No se han observado interacciones significativas con propranolol y digoxina.

**Influencia sobre pruebas de laboratorio:**

En aproximadamente 5% de los pacientes se observa aumento de la CPK y de las transaminasas séricas TGO y TGP.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la fertilidad:**

A dosis superiores a las máximas utilizadas en humanos no se observó carcinogénesis. No se describen evidencias de mutagénesis.

A dosis 15 veces a la máxima en humanos se observó disminución de la espermatogénesis en perros.

No se pueden relacionar estos resultados con potenciales efectos en humanos, o sea, que no está claramente determinada la significancia clínica de estos hallazgos.

**Embarazo - Efectos teratogénicos:**

Simvastatina está contraindicado durante el embarazo.

MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12219  
MIGRACIONES ARGENTINA  
S.A. DE S.C.I.A.



No debe ser administrado a mujeres fértiles sin una contracepción eficaz pre-  
via.

Los estudios realizados en animales no evidenciaron efectos teratogénicos.

*Lactancia:*

Simvastatina está contraindicado en la mujer que amamanta.

*Ancianos:*

Con una función renal normal, se indican las mismas dosis que en adultos jó-  
venes.

**Utilización en niños:**

La seguridad de su empleo y eficacia en niños no ha sido establecida hasta  
ahora, por lo cual no se aconseja su uso en pediatría.

**Reacciones Adversas**

Los siguientes efectos adversos fueron descriptos en estudios clínicos realiza-  
dos con Simvastatina. No todos los efectos estaban necesariamente relaciona-  
dos con la terapia de Simvastatina..

Constipación, flatulencia, espasmos gastrointestinales (1%); cefalea y fatiga  
(0,5 - 0,9 %); náuseas, dispepsia, diarrea, rash, prurito, anemia.

Ocasionalmente infección del tracto respiratorio superior (2,1%).

*Raramente:* miositis, mialgia, hepatitis.

*Excepcionalmente:* Casos aislados de hipersensibilidad que incluyó síntomas  
de angioedema, polimialgia reumática, trombocipopenia, eosinofilia, artritis,  
urticaria, rubor, disnea y malestar. Rabdomiólisis.

Raras veces se ha notificado aumento marcado de las transaminasas séricas.  
En ocasiones se observó aumento de la creatinfosfoquinasa sérica (CPK) deri-  
vada del músculo esquelético.

**Sobredosificación**

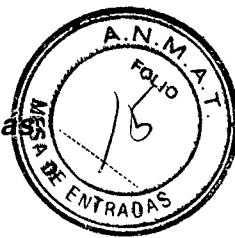
Se han informado escasas observaciones de sobredosificación con Simvasta-  
tina La dosis máxima informada fue 450 mg; ningún paciente presentó sín-  
tomas específicos y se recuperaron sin secuelas.

En caso de sobredosificación se deben adoptar medidas terapéuticas genera-  
les de observación y sostén.

  
MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAENZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12818  
MICROBULES ARGENTINA  
S.A. de C.A. S.A.

0412



**" 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 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777"

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

*Conservar por debajo de 30° C y proteger de la exposición directa de la luz.*

### **Presentación**

Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de Uso Hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.079

**Director Técnico:** Saez, Gabriel. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

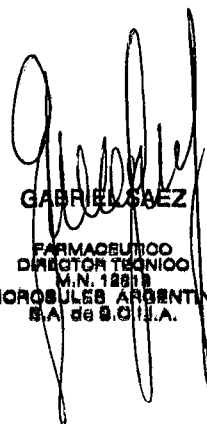
TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

**Elaborado en:**

**Fecha última revisión:**

  
MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12818  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.