



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº = **11136**

BUENOS AIRES, **07 OCT 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011429-16-5 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 5 - 10 - 20 / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 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



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 11136

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 5 - 10 - 20 /
SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS, SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg; aprobada por
Certificado Nº 47.079 y Disposición Nº 3267/98, propiedad de la firma
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., cuyos textos constan de
fojas 2 a 28.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **11136**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3267/98 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 10, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.079 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011429-16-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

-11136

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional 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° 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:

11136

Nombre comercial / Genérico/s: TANAVAT 5 – 10 – 20 / SIMVASTATINA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
SIMVASTATINA 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° 0412/13.	Prospectos de fs. 2 a 28, corresponde desglosar de fs. 2 a 10.-

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

ESN
[Handwritten signature]



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.079 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
07 OCT 2016

Expediente N° 1-0047-0000-011429-16-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

11136


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV



-71136

07 OCT 2018

Proyecto de prospecto Interno
Industria Argentina

TANAVAT 5 - 10 - 20 mg
SIMVASTATINA 5 mg - 10 mg - 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 microcristalin, 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:

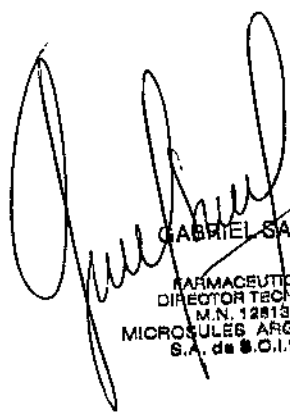
Simvastatina 20 mg

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

Hipocolesterolemiantes. Código ATC: C10AA01.

NSA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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

GABRIEL BAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.

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.

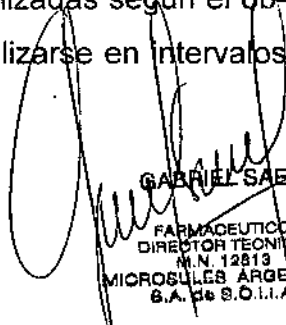
A los pacientes que no puedan alcanzar su objetivo de colesterol LDL utilizando la dosis de 40 mg de simvastatina no se les debe ajustar la dosis a 80 mg debido al alto riesgo de miopatía, inclusive rabdomiólisis, asociado con la dosis de 80 mg de simvastatina, pero deben ser puestos en un tratamiento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


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.

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 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 trata-


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de G.O.I.I.A.

miento. 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 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.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

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

GABRIEL SAEZ

FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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:

- 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.

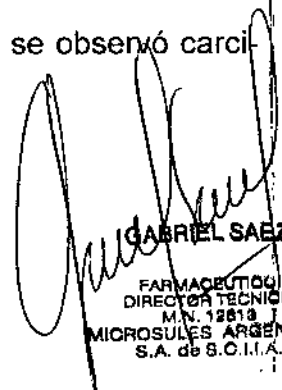
No se han observado interacciones significativas con propranolol y digoxina.

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.



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.F.A.

11136



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.

No debe ser administrado a mujeres fértiles sin una contracepción eficaz previa.

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 jóvenes.

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 realizados con Simvastatina. No todos los efectos estaban necesariamente relacionados con la terapia de Simvastatina..

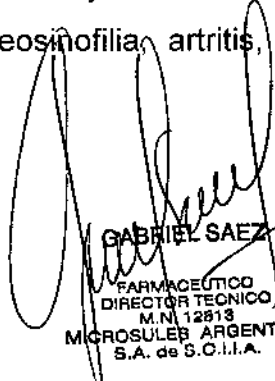
Constipación, flatulencia, espasmos gastrointestinales (1%); cefalea y fatiga (0,5 - 0,9 %); náuseas, dispepsia, diarrea, rash, prurito, anemia.

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

Raramente: miositis, mialgia, hepatitis.

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

ESB


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULEB ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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

Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida)

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Sobredosificación

Se han informado escasas observaciones de sobredosificación con Simvastatina. La dosis máxima informada fue 450 mg; ningún paciente presentó síntomas específicos y se recuperaron sin secuelas.

En caso de sobredosificación se deben adoptar medidas terapéuticas generales de observación y sostén.

" 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.

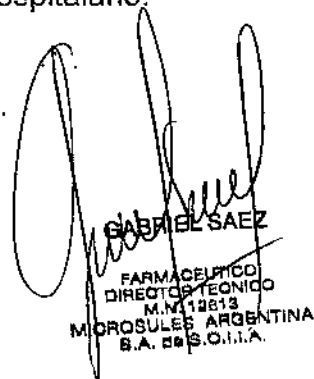
Presentación

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



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.O.L.S.A.

11136



Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

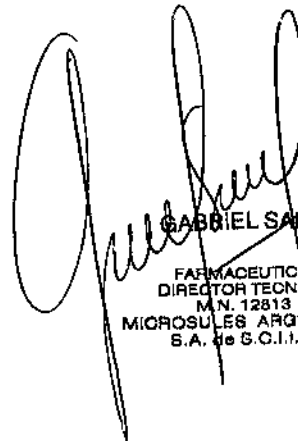
Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

ESV