



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-65063777-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-65063777-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KLONASTIN / SIMVASTATINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg; aprobada por Certificado N° 49.956.

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 y Circular N° 4/13.

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 N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma KLONAL SRL propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada KLONASTIN / SIMVASTATINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-75378833-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-75379138-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.956, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-65063777-APN-DGA#ANMAT

KLONASTIN
Simvastatina

Comprimidos recubiertos orales
Venta bajo receta

Industria Argentina

Klonastin 5 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina5,0 mg
- Lactosa monohidrato.....132,72 mg
- Celulosa microcristalina PH 200.....9,0 mg
- Croscarmelosa sódica.....4,5 mg
- Butilhidroxianisol.....0,04 mg
- Ácido ascórbico.....0,01 mg
- Estearato de magnesio.....2,0 mg
- Hidroxiopropilmetilcelulosa.....3,72 mg
- Talco.....1,2 mg
- Dióxido de titanio.....2,4 mg
- Polietilenglicol 6000.....0,61 mg
- Laca rojo punzó 4R.....0,14 mg

Klonastin 10 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina10,0 mg
- Lactosa monohidrato.....151,85 mg
- Celulosa microcristalina PH 200.....11,60 mg
- Croscarmelosa sódica.....4,5 mg
- Butilhidroxianisol.....0,04 mg
- Ácido ascórbico.....0,01 mg
- Estearato de magnesio.....2,0 mg
- Alcohol polivinílico.....2,15 mg
- Talco.....0,79 mg
- Dióxido de titanio.....1,35 mg
- Polietilenglicol 3350.....1,10 mg
- Laca azul brillante.....0,14 mg

Klonastin 20 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina20,0 mg
- Lactosa monohidrato.....303,70 mg
- Celulosa microcristalina PH 200.....23,20 mg
- Croscarmelosa sódica.....9,0 mg
- Butilhidroxianisol.....0,08 mg
- Ácido ascórbico.....0,02 mg
- Estearato de magnesio.....4,0 mg
- Alcohol polivinílico.....4,3 mg

IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT

Leonardo Tannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab. Klonal S.R.L.

- Talco.....1,58 mg
- Dióxido de titanio.....2,7 mg
- Polietilenglicol 3350.....2,2 mg
- Laca azul brillante.....0,28 mg

Klonastin 40 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina40,0 mg
- Lactosa monohidrato.....474,10 mg
- Celulosa microcristalina PH 20032,80 mg
- Croscarmelosa sódica.....18,0 mg
- Butilhidroxianisol.....0,16 mg
- Ácido ascórbico.....0,04 mg
- Estearato de magnesio.....8,0 mg
- Hidroxipropilmetilcelulosa.....14,88 mg
- Talco.....4,8 mg
- Dióxido de titanio.....9,6 mg
- Polietilenglicol 6000.....2,45 mg
- Laca azul brillante.....0,58 mg

Klonastin 80 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina80,0 mg
- Lactosa monohidrato.....717,76 mg
- Celulosa microcristalina.....296,0 mg
- Croscarmelosa sódica.....36,0 mg
- Butilhidroxianisol.....0,32 mg
- Ácido ascórbico.....0,08 mg
- Estearato de magnesio.....16,0 mg
- Hidroxipropilmetilcelulosa.....24,8 mg
- Talco.....8,0 mg
- Dióxido de titanio.....16,0 mg
- Polietilenglicol 6000.....4,08 mg
- Laca azul brillante.....0,96 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Simvastatina es un agente reductor de los lípidos, derivado sintéticamente de un producto de la fermentación de *Aspergillus terreus*.

Código ATC: C10AA01 (Inhibidores de la HMG CoA Reductasa).

INDICACIONES:

Cardiopatía Coronaria

En pacientes con cardiopatía coronaria, Simvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total.
- Reducir el riesgo de muerte coronaria y de infartos no fatales del miocardio.
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorio (TIA)
- Reducir el riesgo del sometimiento a procedimientos de revascularización miocárdica (bypass)

Leonardo Iannello
 Farmacéutico
 Director
 Lab. Klonastin S.R.L.

de la arteria coronaria y angioplastia coronaria percutánea trasluminal).

- Enlentecer la progresión de arteriosclerosis coronaria, incluyendo reducción del desarrollo de nuevas lesiones y de nuevas oclusiones totales.

Hiperlipidemia

- Simvastatina está indicado como adyuvante de la dieta, para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigota o hiperlipidemia combinada (mixta) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. Simvastatina también eleva el colesterol HDL y por lo tanto disminuye los cocientes LDL/HDL y colesterol total HDL.
- Simvastatina también está indicado como un adyuvante de la dieta y otras medidas, para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota cuando la respuesta a estas medidas sea inadecuada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La Simvastatina es un hipolipemiente perteneciente al grupo de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La Simvastatina es una lactona inactiva que, después de la ingestión oral, es hidrolizada a su β -hidroxiácido activo correspondiente. Este es un inhibidor potente de la 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:

Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con C14 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 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 β -hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos activos principales son el β -hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetil y 6-exometilene. Luego de la administración oral, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El paciente debe someterse a una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de recibir Simvastatina y debe continuar esta dieta durante el tratamiento con Simvastatina.

Hiperlipidemia:

La dosis inicial habitual es de 10 mg/día administrada en una dosis única por la noche. Los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada pueden ser tratados con una dosis inicial de 5 mg de Simvastatina. Los ajustes de dosificación, de requerirse, deben realizarse a intervalos no menores de cuatro semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios administrados en una dosis única por la noche.

Si los niveles de colesterol LDL caen por debajo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) o los niveles plasmáticos de colesterol total caen por debajo de 140mg/dl (36 mmol/l) debe considerarse la reducción de la dosis de Simvastatina.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab. Klonal S.R.L.

IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT

En base a los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día de Simvastatina administrados por la noche u 80 mg/día en 3 dosis divididas en 20 mg, 20 mg y una dosis nocturna de 40 mg. Simvastatina debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aferesis de LDL) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no estuvieran disponibles.

Cardiopatía coronaria:

Los pacientes con cardiopatía coronaria pueden ser tratados con una dosis inicial de 20 mg/día en dosis única por la noche. De requerirse ajustes en la dosificación, estos deben realizarse como se especificó anteriormente (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Hiperlipidemia).

Tratamiento Concomitante:

Simvastatina es efectivo solo en combinación con secuestrantes de ácidos biliares.

En pacientes que reciben ciclosporina, fibratos o niacina en forma concomitante con Simvastatina, la dosificación máxima recomendada es de 10 mg/día (ver PRECAUCIONES, Efectos musculares)

Dosificación en Insuficiencia Renal:

Debido a que Simvastatina no es sometido a una excreción renal significativa, no es necesaria la modificación de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatina < 30 ml/min), las dosificaciones superiores a 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y, si fuera necesario, implementadas con precaución.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes y sin causa aparente de las transaminasas séricas.
- Tratamiento concomitante con bloqueantes de los canales cálcicos de la clase tetralol miberfradil (ver PRECAUCIONES e interacciones medicamentosas).
- Embarazo y madres en período de lactancia (ver también PRECAUCIONES).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Efectos Musculares

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.

Ocasionalmente, Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa causan miopatía, la que se manifiesta por dolor o debilidad muscular asociados con una elevación de la creatínquinasa (CK) (>10 veces el límite superior normal - LSN). Infrecuentemente se ha reportado rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria. En el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina, hubo un sólo caso de miopatía entre 1399 pacientes en tratamiento con Simvastatina 20 mg y ningún caso entre 822 pacientes con Simvastatina 40 mg diarios para una duración mediana de 5.4 años. En dos estudios clínicos controlados de 6 meses de duración, hubo un caso de miopatía entre 436 pacientes en tratamiento con 40 mg y 5 casos entre 669 pacientes en tratamiento con 80 mg. El riesgo de miopatía aumenta por la terapia concomitante con ciertas drogas, algunas de las cuales fueron excluidas por los diseños de estos estudios.

- Miopatía causada por interacciones medicamentosas:

La incidencia y severidad de la miopatía está aumentada por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con drogas que pueden causar miopatía cuando son administradas solas, tales como gemfibrozil y otros fibratos y dosis hipolipemiantes (>1g/día) de

niacina (ácido nicotínico).

Además, el riesgo de miopatía parece incrementarse por los niveles elevados de actividad inhibitoria

de la HMG-CoA reductasa en plasma. Simvastatina y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa son metabolizados por la isoforma 3A4 del citocromo P450. Ciertas drogas que tienen un efecto inhibitorio significativo a dosis terapéuticas sobre esta vía metabólica, pueden elevar sustancialmente los niveles plasmáticos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y así incrementar el riesgo de miopatía. Estas incluyen ciclosporina, el bloqueante cálcico de la clase tetralol mibefradil, itraconazol, ketoconazol y otros azoles antifúngicos, los antibióticos macrolidos eritromicina y claritromicina y el antidepresivo nefazodona.

Reducción del riesgo de miopatía:

1- Medidas Generales

Debe advertirse a los pacientes que inicien el tratamiento con Simvastatina acerca del riesgo de miopatía y requerírseles que reporten rápidamente todo dolor muscular, hiperestesia o debilidad sin explicación aparente. Un nivel de CK superior a 10 veces el LSN es un paciente con síntomas musculares inexplicables indica miopatía. El tratamiento con Simvastatina debe discontinuarse si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, cuando se discontinuó inmediatamente el tratamiento, los síntomas musculares y los incrementos de CK se resolvieron. De los pacientes con rhabdmiolisis, muchos tenían historias clínicas complicadas. Algunos padecían insuficiencia renal preexistente, habitualmente como consecuencia de diabetes de larga data. En dichos pacientes el aumento de la dosis requiere precaución. Además, dado que no existen consecuencias adversas conocidas por una interrupción breve del tratamiento, la terapia con Simvastatina debe suspenderse unos pocos días antes de una cirugía mayor programada y cuando sobrevenga cualquier condición mayor médica o quirúrgica aguda.

2- Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones medicamentosas (ver punto 1)

Los médicos que estén considerando un tratamiento combinado con Simvastatina y algunas de las drogas que interactúan con este, deben evaluar los beneficios y riesgos posibles y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de dolor muscular, hiperestesia o debilidad, particularmente durante los meses iniciales del tratamiento y durante todo periodo de ajuste creciente de la dosificación de cualquiera de las drogas. Puede considerarse la realización de determinaciones periódicas de CK en tales situaciones, aunque no existe certeza de que tales monitoreos prevengan la miopatía.

Debe evitarse el uso combinado de Simvastatina con fibratos o niacina, a menos que sea probable que el beneficio de la modificación adicional de los niveles lípidos compense el mayor riesgo de esta combinación farmacológica. Las combinaciones de fibratos o niacina con dosis bajas de Simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños, a corto plazo con un monitoreo cuidadoso. El agregado de estas drogas a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa comunmente proporciona una pequeña reducción adicional en el colesterol LDL, aunque pueden obtenerse reducciones adicionales de los triglicéridos y aumentos adicionales del colesterol HDL. De tener que utilizar una de estas drogas con Simvastatina, la experiencia clínica sugiere que el riesgo de miopatía es menor con niacina que con fibratos.

En pacientes en tratamientos concomitante con ciclosporina, fibratos o niacina, la dosis de Simvastatina generalmente no deben exceder 10 mg (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION, Tratamiento concomitante dado que si el riesgo de miopatía aumenta sustancialmente con dosis mayores. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Simvastatina durante el curso de tratamiento con un antifúngico sistémico de clase azol o con un antibiótico macrólido. El uso de miberfradil concomitantemente con Simvastatina está contraindicado. Debe evitarse el uso concomitante con otras drogas de potente efecto inhibitorio sobre citocromo P450 3A4 a dosis

IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab. Klor

terapéuticas a menos que los beneficios del tratamiento combinado compensen el mayor riesgo. Efectos hepáticos: En estudios clínicos, en unos pocos pacientes adultos que recibieron Simvastatina, ocurrieron aumentos marcados y persistentes (a más de 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas. Cuando se interrumpió o discontinuó la droga en estos pacientes, los niveles de transaminasa generalmente disminuyeron lentamente hasta los niveles previos al tratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad.

Algunos de estos pacientes tuvieron pruebas anormales de la función hepática previa a la terapia con Simvastatina y/o consumían cantidades sustanciales de alcohol.

En el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a >3 el LSN durante el curso del estudio no fue significativamente diferente entre los grupos Simvastatina y placebo (14 [0.7%] vs. 12 [0.6%]). La frecuencia de las elevaciones únicas de SGPT (ALT) a 3 veces el LSN fue significativamente superior en el grupo Simvastatina en el primer año del estudio (20 vs. 8, $p=0.023$), aunque no posteriormente. Las transaminasas elevadas ocasionaron la discontinuación del tratamiento en 8 pacientes del grupo Simvastatina ($n=2221$) y en 5 del grupo placebo. De los 1986 pacientes tratados con Simvastatina en el 4S con pruebas basales normales de la función hepática, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas en las pruebas de función hepática a >3 veces el límite superior normal y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años del estudio (media de seguimiento). Todos los pacientes de este estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de Simvastatina; el 37% fue ajustado a 40 mg.

En 2 estudios clínicos controlados en 1105 pacientes, la incidencia a 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas con la droga fue de 0.7% y de 1.8% a las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

Se recomienda que las pruebas de la función hepática se lleven a cabo antes de comenzar el tratamiento y periódicamente de allí en adelante (2 veces al año) para el primer año de tratamiento o hasta un año después de la última elevación de la dosis en todos los pacientes.

Los pacientes que reciben dosis de 80 mg deben efectuarse una prueba a los 3 meses.

Debe prestarse especial atención a pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas séricas, y en estos pacientes, las mediciones deben repetirse inmediatamente y luego más frecuentemente. Si los niveles de transaminasas continúan en ascenso, particularmente si se eleva a tres veces el límite superior de lo normal y si persisten, se debe discontinuar la droga.

La droga debe emplearse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o las elevaciones de transaminasas sin causa conocida son contraindicaciones para el empleo de Simvastatina.

Como con otros agentes hipolipemiantes, luego del tratamiento con Simvastatina se informaron elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas. Estos cambios aparecieron rápidamente luego de la iniciación de la terapia con Simvastatina, frecuentemente fueron transitorios, no estuvieron acompañados por síntomas y no se requirió la interrupción del tratamiento.

Evaluaciones Oftalmológicas: En ausencia de cualquier tratamiento medicamentoso, se espera como resultado de la edad, un incremento de la prevalencia de opacidades en el cristalino. Los datos actuales a largo plazo de los estudios clínicos no indican un efecto adverso de Simvastatina sobre el cristalino del ser humano.

Embarazo: Simvastatina está contraindicado durante el embarazo. La arteriosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo debería tener un pequeño impacto sobre el resultado de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria.

Además, el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales

para el desarrollo fetal incluyendo la síntesis de los esteroides y las membranas celulares. Debido a la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (tales como Simvastatina) para disminuir la síntesis del colesterol y posiblemente otros productos de la vía de biosíntesis del colesterol. Simvastatina está contraindicado durante el embarazo Simvastatina debe administrarse a mujeres de edad fértil solamente cuando sea altamente improbable la concepción en dichas pacientes. Si la paciente se embaraza mientras está en tratamiento con esta droga, Simvastatina debe discontinuarse inmediatamente y debe advertirse a la paciente acerca del riesgo potencial para el feto.

Se han recibido unos pocos informes de anomalías congénitas en lactantes cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo con inhibidores de HMG-CoA reductasa (ver CONTRAINDICACIONES). En una revisión de aproximadamente 100 embarazadas seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a Simvastatina u otro inhibidor de HMG-CoA reductasa estructuralmente relacionado, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/niños nacidos muertos no excedió la prevista en la población general. Dado que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no existe un beneficio evidente de la terapia con Simvastatina durante el embarazo, el tratamiento debe discontinuarse tan pronto como se lo detecte.

● Madres en periodo de lactancia: No se conoce si Simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que toman Simvastatina no deben amamantar a sus niños (ver CONTRAINDICACIONES).

Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños. Simvastatina no está recomendado para uso Pediátrico.

Pacientes de Edad Avanzada: En pacientes mayores de 65 años de edad que recibían Simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada por la reducción de colesterol total y colesterol LDL, pareció similar a la observada en la población total, y no hubo incremento aparente en la frecuencia de reacciones adversas clínicas o de laboratorio.

Interacciones con Drogas: El riesgo de rabdomiolisis es mayor por el uso concomitante de Simvastatina con drogas que tienen un efecto inhibitorio significativo sobre el citocromo P450 3 A 4 o a dosis terapéuticas (tales como ciclosporina, miberfradil, itraconazol, Ketoconazol, eritromicina, claritromicina y nefazodone), o con derivados del ácido fibrico o niacina (ver PRECAUCIONES, Efectos musculares).

● Derivados Cumarínicos: En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolemicos, Simvastatina 20-40 mg/día produjo una modesta potenciación del efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como Taza Normalizada Internacional (INR), aumento de un nivel basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios en voluntarios y pacientes, respectivamente. En pacientes que ingieren anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina, debe determinarse antes de comenzar el tratamiento con Simvastatina y con suficiente frecuencia durante los primeros tiempos del tratamiento para asegurar que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden monitorearse a los intervalos generalmente recomendados para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis de Simvastatina o se discontinúa. Debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con Simvastatina no ha sido asociado con hemorragia ni con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoa-gulantes.

Hallazgos de Laboratorio: Se han informado infrecuentemente aumentos marcados y persistentes de las transaminasas séricas. Se han informado fosfatasa alcalina y gamaglutamil traspeptidasa elevadas. Las anormalidades en las pruebas de la función hepática han sido generalmente leves y transitorias. Se han informado aumentos en los niveles de creatin quinasa sérica (CK), derivados del músculo esquelético (ver PRECAUCIONES).

REACCIONES ADVERSAS:

Simvastatina es generalmente bien tolerado, la mayoría de las reacciones adversas han sido leves y transitorias. Menos del 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos controlados debido a reacciones adversas atribuibles a Simvastatina.

En los estudios clínicos controlados pre-marketing, las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 1% o más y que fueron consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga fueron: dolor abdominal constipación y flatulencia.

Otros efectos colaterales ocurridos en un 0,5-0,9% de los pacientes fueron astenia y cefalea.

Raramente se ha reportado miopatía.

Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

En el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina (4S) que involucro a 4444 pacientes tratados con 20-40 mg de Simvastatina los perfiles de seguridad y tolerancia fueron comparables en los grupos de tratamiento con Simvastatina, (n=2221) y placebo (n=2223) sobre una duración mediana de 5,4 años de estudio.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron informadas durante los estudios clínicos no controlados o durante su comercialización; náusea, diarrea, rash, dispepsia, prurito, alopecia, mareos, calambres musculares, mialgia, pancreatitis, parestesia, neuropatía periférica, vómitos y anemia.

Raramente ha ocurrido rabdomiolisis y hepatitis/ictericia. Se ha informado raramente la aparición de un síndrome de hipersensibilidad aparente que incluye algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome pseudolupico, polimialgia reumática, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, eritrosedimentación aumentada, artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea, malestar general.

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 riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar 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 unos pocos casos de sobredosificación, ningún paciente tuvo síntomas específicos y todos se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima ingerida fue de 450 mg. Deben adoptarse medidas generales.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Klonastin 5 mg-10 mg-20 mg: Envases con 15-30-150-1.000-1.005 comprimidos, siendo éstos 3

IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT

Leonardo Jannello
Farmacéutico
Director Técnico

Página 52 de 217

últimos de uso hospitalario exclusivo.

Klonastin 40 mg-80 mg: Envases con 30 y 1.000 comprimidos, siendo ésta última de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura no mayor a 25º C, al abrigo de la luz.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 49.956


Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión:

Planta: Lamadrid 802 – Quilmes – Provincia de Bs. As., Argentina. C.P. (B1878CZV). Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

Klonal S.R.L.


Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab. Klonal S.R.L.
IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-65063777 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 10:36:47 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 10:36:49 -03'00'

KLONASTIN
Simvastatina

058

Comprimidos recubiertos orales
Venta bajo receta

Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
"CONSULTE A SU MÉDICO"

Lea con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más, ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Si alguno de los efectos colaterales lo afecta severamente, o si observa algún efecto colateral no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

Fórmula:

Klonastin 5 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

Simvastatina	5,0 mg
Lactosa monohidrato.....	132,72 mg
Celulosa microcristalina PH 200.....	9,0 mg
Croscarmelosa sódica.....	4,5 mg
Butilhidroxianisol.....	0,04 mg
Ácido ascórbico.....	0,01 mg
Estearato de magnesio.....	2,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3,72 mg
Talco.....	1,2 mg
Dióxido de titanio.....	2,4 mg
Polietilenglicol 6000.....	0,61 mg
Laca rojo punzó 4R.....	0,14 mg

Klonastin 10 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

Simvastatina	10,0 mg
Lactosa monohidrato.....	151,85 mg
Celulosa microcristalina PH 200.....	11,60 mg
Croscarmelosa sódica.....	4,5 mg
Butilhidroxianisol.....	0,04 mg
Ácido ascórbico.....	0,01 mg
Estearato de magnesio.....	2,0 mg
Alcohol polivinílico.....	2,15 mg
Talco.....	0,79 mg
Dióxido de titanio.....	1,35 mg
Polietilenglicol 3350.....	1,10 mg

IF 2019-66297040-APN-DGA#ANMAT
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab: Signal S.R.L.
Página 114 de 217

Manuela P. Soder
GERENTE GENERAL

Laca azul brillante.....0,14 mg

Klonastin 20 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina20,0 mg
- Lactosa monohidrato.....303,70 mg
- Celulosa microcristalina PH 200.....23,20 mg
- Croscarmelosa sódica.....9,0 mg
- Butilhidroxianisol.....0,08 mg
- Ácido ascórbico.....0,02 mg
- Estearato de magnesio.....4,0 mg
- Alcohol polivinílico.....4,3 mg
- Talco.....1,58 mg
- Dióxido de titanio.....2,7 mg
- Polietilenglicol 3350.....2,2 mg
- Laca azul brillante.....0,28 mg

Klonastin 40 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina40,0 mg
- Lactosa monohidrato.....474,10 mg
- Celulosa microcristalina PH 20032,80 mg
- Croscarmelosa sódica.....18,0 mg
- Butilhidroxianisol.....0,16 mg
- Ácido ascórbico.....0,04 mg
- Estearato de magnesio.....8,0 mg
- Hidroxipropilmetilcelulosa.....14,88 mg
- Talco.....4,8 mg
- Dióxido de titanio.....9,6 mg
- Polietilenglicol 6000.....2,45 mg
- Laca azul brillante.....0,58 mg

Klonastin 80 mg

Cada comprimido recubierto oral contiene:

- Simvastatina80,0 mg
- Lactosa monohidrato.....717,76 mg
- Celulosa microcristalina.....296,0 mg
- Croscarmelosa sódica.....36,0 mg
- Butilhidroxianisol.....0,32 mg
- Ácido ascórbico.....0,08 mg
- Estearato de magnesio.....16,0 mg
- Hidroxipropilmetilcelulosa.....24,8 mg
- Talco.....8,0 mg
- Dióxido de titanio.....16,0 mg
- Polietilenglicol 6000.....4,08 mg
- Laca azul brillante.....0,96 mg


 Nicolás A. Sánchez
 GERENTE GENERAL

Contenido del prospecto:

- 1) ¿Qué es Klonastin y para qué se utiliza?
- 2) Antes de tomar Klonastin.
- 3) ¿Cómo y cuánto tomar de Klonastin?
- 4) Efectos colaterales posibles.
- 5) ¿Cómo se almacena Klonastin?
- 6) Presentaciones.
- 7) Información adicional.

1) ¿Qué es Klonastin y para qué se utiliza?

Klonastin contiene Simvastatina. La Simvastatina es un agente reductor de los lípidos, derivado sintéticamente de un producto de la fermentación de *Aspergillus terreus*.

Se utiliza en:

-Cardiopatía Coronaria

En pacientes con cardiopatía coronaria, Simvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total.
- Reducir el riesgo de muerte coronaria y de infartos no fatales del miocardio.
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorio (TIA)
- Reducir el riesgo del sometimiento a procedimientos de revascularización miocárdica (bypass de la arteria coronaria y angioplastia coronaria percutánea transluminal).
- Enlentecer la progresión de arteriosclerosis coronaria, incluyendo reducción del desarrollo de nuevas lesiones y de nuevas oclusiones totales.

- Hiperlipidemia

- Simvastatina está indicado como adyuvante de la dieta, para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigota o hiperlipidemia combinada (mixta) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. Simvastatina también eleva el colesterol HDL y por lo tanto disminuye los cocientes LDL/HDL y colesterol total HDL.
- Simvastatina también está indicado como un adyuvante de la dieta y otras medidas, para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota cuando la respuesta a estas medidas sea inadecuada.

2) Antes de tomar Klonastin.

Usted no debe recibir Klonastin:

Si usted es Alérgico (hipersensible) o tiene antecedentes de reacciones alérgicas a cualquier componente de este producto.


Si posee una enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes y sin causa aparente de las transaminasas séricas.

Si está en tratamiento concomitante con bloqueantes de los canales cálcicos de la clase tetralol miberfradil (ver PRECAUCIONES e interacciones medicamentosas).

Si está embarazada o en período de lactancia (ver también PRECAUCIONES).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Efectos Musculares:


 Leonardo Ianni
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Lab. Klonal S.R.L.

IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT

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.

REACCIONES ADVERSAS:

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 riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar 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

3) ¿Cómo y cuánto tomar de Klonastin?

El paciente debe someterse a una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de recibir Simvastatina y debe continuar esta dieta durante el tratamiento con Simvastatina.

Hiperlipidemia:

La dosis inicial habitual es de 10 mg/día administrada en una dosis única por la noche. Los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada pueden ser tratados con una dosis inicial de 5 mg de Simvastatina. Los ajustes de dosificación, de requerirse, deben realizarse a intervalos no menores de cuatro semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios administrados en una dosis única por la noche.

Si los niveles de colesterol LDL caen por debajo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) o los niveles plasmáticos de colesterol total caen por debajo de 140mg/dl (36 mmol/l) debe considerarse la reducción de la dosis de Simvastatina.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

En base a los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día de Simvastatina administrados por la noche u 80 mg/día en 3 dosis divididas en 20 mg, 20 mg y una dosis nocturna de 40 mg. Simvastatina debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aferesis de LDL) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no estuvieran disponibles.

Cardiopatía coronaria:

Los pacientes con cardiopatía coronaria pueden ser tratados con una dosis inicial de 20 mg/día en dosis única por la noche. De requerirse ajustes en la dosificación, estos deben realizarse como se especificó anteriormente (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Hiperlipidemia).

Tratamiento Concomitante:

Simvastatina es efectivo solo en combinación con secuestrantes de ácidos biliares.

En pacientes que reciben ciclosporina, fibratos o niacina en forma concomitante con Simvastatina, la dosificación máxima recomendada es de 10 mg/día (ver PRECAUCIONES, Efectos musculares)

Dosificación en Insuficiencia Renal:

Debido a que Simvastatina no es sometido a una excreción renal significativa, no es necesaria la modificación de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatina < 30 ml/min), las dosificaciones superiores a 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y, si fuera necesario, implementadas con precaución.

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab. Klonal S.R.L.

IF-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT

4) ¿Cómo se almacena Klonastin?

Conservar a temperatura no mayor a 25º C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

6) Presentaciones.

Klonastin 5 mg-10 mg-20 mg: Envases con 15-30-150-1.000-1.005 comprimidos, siendo éstos 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

Klonastin 40 mg-80 mg: Envases con 30 y 1.000 comprimidos, siendo ésta última de uso hospitalario exclusivo.

7) Información adicional.

Sobredosificación:

Se han informado unos pocos casos de sobredosificación, ningún paciente tuvo síntomas específicos y todos se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima ingerida fue de 450 mg.

Deben adoptarse medidas generales.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nº: 49.956

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión: /

KLONAL S.R.L.

Planta: Lamadrid 802 – Quilmes – Provincia de Bs. As., Argentina. C.P. (B1878CZV). Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

Klonal S.R.L.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Técnico
Lab. Klonal S.R.L.
IE-2019-66297040-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-65063777 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 10:37:15 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 10:37:16 -0300'