



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-27468510-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-27468510-APN-DGA#ANMAT 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 rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TANAVAT 10 / SIMVASTATINA y TANAVAT 20 / SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 10 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 20 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma Microsules Argentina S.A. de S.C.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TANAVAT 10 / SIMVASTATINA y TANAVAT 20 / SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 10 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 20 mg; los rótulos obrantes en los documentos IF-2024-52615743-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-52615584-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-52615435-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-52615308-APN-DERM#ANMAT; el nuevo prospecto obrante en los documentos IF-2024-52615164-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en los documentos IF-2024-52615021-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.079 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-27468510-APN-DGA#ANMAT

mb

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.04 16:53:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 16:53:36 -03:00



PROYECTO DEL RÓTULO PRIMARIO (Blíster)

TANAVAT

TANAVAT 10 mg

Comprimidos recubiertos

Microsules Argentina

Nº de lote y Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1 PROD. TANAVAT (10 mg) EX-2024-27468510- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:49 -03:00



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (Blister)

TANAVAT 20 MG
SIMVASTATINA 20 mg
Comprimidos recubiertos
Microsules Argentina

Nº de lote y Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1 PROD. TANAVAT (20 mg) EX-2024-27468510- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:37 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

TANAVAT

SIMVASTATINA 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Vía de administración: oral

Nro. de lote - Fecha de vencimiento

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 10 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 23,25 mg, Celulosa microcristalina 12,75 mg, Ácido ascórbico 5,25 mg, Acido cítrico anhidro 2,55 mg, Estearato de magnesio 0,975 mg, Butilhidroxianisol 39 mcg, Lactosa anhidra c.s.p 195 mg Opadry Clear YS-1-7006 3,50 mg (Hidroxipropilmetilcelulosa 3,18 mg /polietilenglicol 0,32 mg), Opadry II White Y-30-18037 1,50 mg (Lactosa 0,6 mg/hidroxipropilmetilcelulosa 0,42 mg /dióxido de titânio 0,36 mg/ triacetina 0,12 mg), Oxido de hierro rojo 25.

Posología y Modo de uso: ver prospecto interno

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.079

Director Técnico: Gabriel Saez – Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA Garín, Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

NOTA: Este texto se repite en los contenidos x 30 y 60 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2º PROD. TANAVAT (10 mg) EX-2024-27468510- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:27 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

TANAVAT 20 MG

SIMVASTATINA 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Vía de administración: oral

Nro. de lote - Fecha de vencimiento

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 20 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 46,5 mg, Celulosa microcristalina 25,5 mg, Ácido ascórbico 10,5 mg, Acido cítrico anhidro 5,1 mg, Estearato de magnesio 1,95 mg, Butilhidroxianisol 78 mcg, Lactosa anhidra c.s.p 390 mg Opadry Clear YS-1-7006 7,0 mg (Hidroxipropilmetilcelulosa 6,36 mg /polietilenglicol 0,64 mg), Opadry II White Y-30-18037 3,0 mg (Lactosa 1,2 mg/hidroxipropilmetilcelulosa 0,84 mg /dióxido de titânio 0,72 mg/ triacetina 0,24 mg).

Posología y Modo de uso: ver prospecto interno

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.079

Director Técnico: Gabriel Saez – Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA Garín, Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

NOTA: Este texto se repite en los contenidos x 30 y 60 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1 PROD. TANAVAT (20 mg) EX-2024-27468510- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:16 -03:00



Proyecto de prospecto para prescribir

Industria Argentina

TANAVAT

SIMVASTATINA 10 mg - 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Composición

TANAVAT 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 10 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 23,25 mg, Celulosa microcristalina 12,75 mg, Ácido ascórbico 5,25 mg, Acido cítrico anhidro 2,55 mg, Estearato de magnesio 0,975 mg, Butilhidroxianisol 39 mcg, Lactosa anhidra c.s.p 195 mg Opadry Clear YS-1-7006 3,50 mg (Hidroxipropilmetilcelulosa 3,18 mg /polietilenglicol 0,32 mg), Opadry II White Y-30-18037 1,50 mg (Lactosa 0,6 mg/hidroxipropilmetilcelulosa 0,42 mg /dióxido de titânio 0,36 mg/ triacetina 0,12 mg), Oxido de hierro rojo 25.

TANAVAT 20

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 20 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 46,5 mg, Celulosa microcristalina 25,5 mg, Ácido ascórbico 10,5 mg, Acido cítrico anhidro 5,1 mg, Estearato de magnesio 1,95 mg, Butilhidroxianisol 78 mcg, Lactosa anhidra c.s.p 390 mg Opadry Clear YS-1-7006 7,0 mg (Hidroxipropilmetilcelulosa 6,36 mg /polietilenglicol 0,64 mg), Opadry II White Y-30-18037 3,0 mg (Lactosa 1,2 mg/hidroxipropilmetilcelulosa 0,84 mg /dióxido de titânio 0,72 mg/ triacetina 0,24 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipocolesterolemiante. Código ATC: C10AA01.

Indicaciones

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

Prevención cardiovascular

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores

Acción Farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Mecanismo de acción

Después de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. El LDL se forma a partir de las proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de disminución de LDL de simvastatina puede implicar la reducción de la concentración de colesterol-VLDL (C-VLDL) y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B

también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y C-LDL y C-HDL se reducen.

Propiedades farmacocinéticas

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

La farmacocinética de simvastatina se ha evaluado en adultos. No existen datos de farmacocinética en niños y adolescentes.

Absorción

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el principal lugar de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1-2 horas después de la administración de simvastatina. El consumo concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

Distribución

La unión a proteínas de simvastatina y su metabolito activo es >95%.

Eliminación

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4. Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13% de la radioactividad se excretó en la orina y el 60% en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de medicamento absorbido excretado en la bilis así como medicamento no absorbido. Después de una inyección intravenosa

del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3% de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

La simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Poblaciones especiales

Polimorfismo del gen SLOC1B1

Los portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO1B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida, es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Según los estudios convencionales de farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenia, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

Posología y forma de administración

Posología

El intervalo de dosis es de 5-80 mg/día, administrado por vía oral en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg sólo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de compli-

caciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los posibles riesgos.

Hipercolesterolemia

El paciente debe seguir una dieta reductora del colesterol estándar, y con la que debería continuar durante el tratamiento con simvastatina. La dosis habitual de inicio es de 10-20 mg/día administrados en una dosis única por la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45%) pueden empezar con 20-40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deben realizarse como se ha especificado anteriormente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

De acuerdo a los resultados del estudio clínico controlado, la dosis de inicio recomendada de simvastatina es de 40 mg/día, por la noche. Simvastatina debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis LDL) en estos pacientes o si dichos tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 40 mg/día.

Prevención cardiovascular

La dosis habitual de simvastatina es de 20 a 40 mg/día administrados en una dosis única por la noche en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía coronaria (CC, con o sin hiperlipidemia). El tratamiento farmacológico debe iniciarse simultáneamente con la dieta y el ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deben realizarse como se ha especificado anteriormente.

Terapia concomitante

Simvastatina es eficaz administrada sola o en combinación con secuestrantes de ácidos biliares. La dosis debe administrarse >2 horas antes o >4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. En pacientes que toman simvastatina concomitantemente con fibratos, distintos de gemfibrozilo o fenofibrato, la dosis de simvastatina no debe exceder de 10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona, amlodipina, verapamilo, diltiazem o me-

dicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg/día.

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), debe considerarse cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, deben administrarse con precaución.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

La dosis habitual de inicio recomendada para niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y mayores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota es de 10 mg diarios, por la noche. Antes de iniciar el tratamiento con simvastatina, los niños y adolescentes deben someterse a una dieta estándar específica para reducir el colesterol; esta dieta debe continuarse a lo largo del tratamiento con simvastatina.

El rango de dosis recomendado es de 10-40 mg/día, siendo 40 mg/día la dosis máxima recomendada. Las dosis deben individualizarse y ajustarse para obtener los valores óptimos según las recomendaciones pediátricas de tratamiento. Los ajustes de dosis se harán en intervalos de 4 semanas o superiores.

Se dispone de información limitada sobre el uso de simvastatina en niños pre-puberales.

Forma de administración

Simvastatina es para administración oral. Simvastatina puede administrarse como una dosis única, por la noche.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.

- Embarazo y lactancia
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat)
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol
- En pacientes con HFHo, administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 40 mg de simvastatina

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular con valores de creatina quinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (es decir, niveles elevados en plasma de simvastatina y simvastatina ácida), que puede deberse, en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de simvastatina y/o vías mediadas por transportadores.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de por lo menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03%, 0,08% y 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un estudio clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de simvastatina (seguimiento medio

de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0%, comparada con el 0,02% en los pacientes tratados con 20 mg/día.

Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento.

La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue aproximadamente del 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman 80 mg de simvastatina, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina sólo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los posibles riesgos. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina que necesitan tratamiento con un medicamento con el que interaccione, debe utilizarse una dosis menor de simvastatina o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas (ver más adelante, *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos*

En un ensayo clínico realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con 40 mg/día de simvastatina (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,05% para los pacientes no chinos (n=7.367) en comparación con el 0,24% para los pacientes chinos (n=5.468). A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, se debe tener precaución cuando se prescriba simvastatina a los pacientes asiáticos y se debe emplear la menor dosis necesaria.

Disminución de la función de proteínas transportadoras

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica a simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La disminución de la actividad puede originarse por la inhibición producida por la interacción con medicamentos (p. ej.,

ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica a simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. De acuerdo a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo de miopatía del 15% en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es del 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT).

Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina en pacientes individuales y evitar dosis altas en los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía aún pueda producirse.

Determinación de la creatina quinasa

La creatina quinasa (CK) no debe determinarse después de ejercicio intenso o en presencia de cualquier causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si los niveles iniciales de CK están significativamente elevados ($>5 \times$ LSN), se deben volver a determinar en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Todos los pacientes que empiezan el tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina sea aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables.

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, se debe deter-

minar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad ≥ 65 años).
- Mujeres.
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo no controlado.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo de tratamiento en relación con un posible beneficio y se recomienda monitorización clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase sólo debe iniciarse con precaución. Si los niveles iniciales de CK están significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$), no se debe iniciar el tratamiento.

Mientras dure el tratamiento

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con una estatina, se deben determinar sus concentraciones de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio intenso, están significativamente elevadas ($>5 \times \text{LSN}$), se debe interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si los niveles de CK son $<5 \times \text{LSN}$, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

Se ha observado un mayor índice de miopatía en pacientes ajustados a la dosis de 80 mg.

Se recomiendan mediciones periódicas de la CK, ya que pueden ser útiles para identificar casos subclínicos de miopatía. Sin embargo, no hay seguridad que este control prevenga la miopatía.

El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. Está contraindicado el uso concomitante de estos medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de amiodarona, amlodipina, verapamilo o diltiazem con ciertas dosis de simvastatina. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico con estatina.

Para pacientes con HFHo, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida con simvastatina.

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combi-

na simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem. Debe evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo y simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con gemfibrozilo. Debido al elevado riesgo de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que tomen simvastatina con otros fibratos, excepto fenofibrato. Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de simvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona amlodipina, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HFHo, debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis superiores a 40 mg al día con lomitapida.

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra simvastatina con un inhibidor moderado de la CYP3A4 (medicamentos que au-

mentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

En el caso de ciertos inhibidores moderados de la CYP3A4, p. ej., diltiazem, se recomienda una dosis máxima de simvastatina de 20 mg.

Simvastatina es un sustrato de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés), que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la BCRP (p. ej. elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), los cuales pueden causar miopatía cuando se administran solos.

En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con 40 mg/día de simvastatina, con o sin 10 mg de ezetimiba, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). Por lo tanto, los médicos que consideren el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contienen niacina, deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos y vigilar con atención a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales de terapia y cuando la dosis de cualquiera de los medicamentos aumente.

Además, en este ensayo clínico, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimiba/simvastatina fue

aproximadamente del 0,24% en comparación con el 1,24% para pacientes chinos que recibían 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimiba/simvastatina administrados conjuntamente con 2.000 mg/40 mg de ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada. A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en pacientes no chinos, no está recomendada la administración conjunta de simvastatina con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadores de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) en pacientes asiáticos.

Acipimox estructuralmente está relacionado con la niacina. Aunque no se ha estudiado acipimox, el riesgo de efectos tóxicos relacionados con el músculo puede ser similar a la niacina.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Simvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los medicamentos puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) y para obtener más información relacionada con la monitorización.

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ($a > 3 \times \text{LSN}$) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la adminis-

tración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas normalmente descendieron lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cuando esté clínicamente indicado. A los pacientes a los que se les ajusta la dosis a 80 mg, se les debe realizar una prueba adicional antes del ajuste de dosis, 3 meses después del ajuste a la dosis de 80 mg y después periódicamente (p. ej., semestralmente) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas y, en estos pacientes, deben repetirse las determinaciones rápidamente, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta $3 \times$ LSN. Hay que tener en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT y de la CK puede indicar miopatía (ver anteriormente Miopatía/Rabdomiólisis).

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes en tratamiento con estatinas, incluyendo simvastatina. Si se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con simvastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con simvastatina.

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de Alcohol. Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas ($<3 \times$ LSN) de las transaminasas séricas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no se acompañaron de otros síntomas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir ni-

veles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas.

Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de simvastatina han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado realizado en varones adolescentes en estadio II de Tanner y superiores y en adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

El perfil de seguridad de los pacientes tratados con simvastatina fue, en general similar al de los pacientes tratados con placebo. **No se evaluaron dosis superiores a 40 mg en esta población.** En este ensayo controlado, que proporciona una información limitada, no se observaron alteraciones del crecimiento o de la maduración sexual en los adolescentes ni tampoco en la duración del ciclo menstrual en las adolescentes femeninas. Debe aconsejarse a las adolescentes del sexo femenino que, durante el tratamiento con simvastatina, utilicen métodos anticonceptivos adecuados. No se dispone de información sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con simvastatina durante periodos superiores a 48 semanas en pacientes menores de 18 años. En consecuen-

cia, se desconoce si el tratamiento a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales y sobre la maduración sexual.

No se dispone de información sobre el uso de simvastatina en niños menores de 10 años. Tampoco se ha estudiado su uso en niños prepuberales ni en niñas antes de la menarquia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Múltiples mecanismos pueden contribuir a las posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej. CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej. OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consultar la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con simvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina.

Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos. Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día).

Interacciones farmacocinéticas

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interactúan (se proporcionan más detalles en el texto)

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis	
Fármacos que interactúan	Recomendaciones de prescripción
<i>Inhibidores potentes de la CYP3A4:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con simvastatina
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No exceder de 10 mg de simvastatina al día
Ácido fusídico	No se recomienda con simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con simvastatina para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 20 mg de simvastatina al día
Lomitapida	Para pacientes con HFHo, no exceder de 40 mg de simvastatina al día
Daptomicina	Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo
Jugo de pomelo	Evitar el jugo de pomelo cuando se toma simvastatina

Efectos de otros medicamentos sobre simvastatina

Interacciones que afectan a inhibidores de la CYP3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

Está contraindicada la combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, así como gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el ciclo de tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo o diltiazem.

Ticagrelor

La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar reacciones adversas de simvastatina y se debe sopesar frente a los beneficios potenciales. Simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas de ticagre-

lor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg.

Fluconazol

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso junto con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso junto con danazol.

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación y/o de la OATP1B1. Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de simvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina. En un estudio clínico, se comunicó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían 80 mg de simvastatina y amiodarona. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes en tratamiento concomitante con amiodarona.

Antagonistas del calcio

- *Verapamilo*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con 40 mg u 80 mg de simvastatina. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

- *Diltiazem*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

- *Amlodipina*

Los pacientes en tratamiento con amlodipino, tratados concomitantemente con simvastatina, tienen un riesgo mayor de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipina causó un aumento de 1,6 veces en la exposición de simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipina.

Lomitapida

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina. Por tanto, en pacientes con HFHo, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores moderados de CYP3A4

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía.

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1

La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

Niacina (ácido nicotínico)

Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de ácido nicotínico de liberación prolongada de 2 g con 20 mg de simvastatina, provocó un modesto aumento en la AUC de simvastatina y de simvastatina ácida y en la Cmax de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida.

Jugo de pomelo

El jugo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina

En pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si

toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

Daptomicina

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) y daptomicina.

Rifampicina

Dado que rifampicina es un inductor potente de la CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej., tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuyó en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que simvastatina afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P4503A4.

Anticoagulantes orales

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambiase o discontinuara, se debe repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastati-

na no ha sido asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de simvastatina está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

Lactancia

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman simvastatina no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de simvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos en casos postcomercialización.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han comunicado durante ensayos clínicos y/o después de la comercialización, son clasificadas según una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo, incluyendo el HPS y el 4S, con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente. Para el HPS, sólo se registraron acontecimientos adversos graves, como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. Para el 4S, se registraron todos los acontecimientos adversos indicados más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina fueron menores o similares a los de placebo en estos estudios, y hubo acontecimientos de informes espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como "raros".

En el HPS, que incluyó 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n=10.269) o placebo (n=10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con 40 mg de simvastatina y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del estudio. Los índices de interrupción debido a efectos adversos fueron comparables (4,8% en pacientes tratados con 40 mg de simvastatina en comparación con 5,1% de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue <0,1% en pacientes tratados con 40 mg de simvastatina. La elevación de las transaminasas (>3 × LSN confirmada al repetir la prueba) fue del 0,21% (n=21) para los pacientes

tratados con 40 mg de simvastatina en comparación con el 0,09% (n=9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de las reacciones adversas se ordenan según lo siguiente:

Muy frecuentes ($>1/10$), Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: insomnio. *Frecuencia no conocida:* depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica.

Muy raras: pérdida de memoria.

Frecuencia no conocida: miastenia grave.

Trastornos oculares:

Raras: visión borrosa, alteración visual.

Frecuencia no conocida: miastenia ocular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: hepatitis/ictericia.

Muy raras: insuficiencia hepática mortal y no mortal.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: reacción anafiláctica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia.

Muy raras: erupciones liquenoides medicamentosas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: miopatía* (incluyendo miositis), rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, mialgia, calambres musculares.

Muy raras: rotura muscular.

* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con 80 mg/día de simvastatina en comparación con pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente al 0,02%, respectivamente).

Frecuencia no conocida: tendinopatía, a veces complicada con rotura, miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**.

** Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras: ginecomastia.

Frecuencia no conocida: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: astenia.

En raras ocasiones, se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome seudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Exploraciones complementarias:

Raras: aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ - glutamil transpeptidasa), aumento de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK.

Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas.
- Disfunción sexual.
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas >5,6 mmol/l, el IMC>30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Población pediátrica

En un ensayo clínico de 48 semanas de duración, realizado en niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia), de edades comprendidas entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=175), se observó de forma general que el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina resultó ser similar al del grupo placebo. Se desconoce, sin embargo, si el tratamiento con simvastatina a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales o sobre la maduración sexual. En la actualidad, no se dispone de datos suficientes de seguridad correspondientes a tratamientos superiores a un año.

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: Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011):4340

depto.snfv@anmat.gob.ar www.argentina.gob.ar/anmat

Sobredosificación

Hasta la fecha, se han registrado pocos casos de sobredosis; la dosis máxima ingerida fue 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, deben adoptarse medidas sintomáticas y de soporte.

" 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

Optativamente otros centros de intoxicaciones."

"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 -Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. TANAVAT EX-2024-27468510- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:41:06 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

TANAVAT

SIMVASTATINA 10 mg - 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TANAVAT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TANAVAT
3. Cómo tomar TANAVAT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TANAVAT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TANAVAT y para qué se utiliza

TANAVAT es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol "malo" (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, TANAVAT eleva las

concentraciones del colesterol "bueno" (colesterol HDL). TANAVAT pertenece a una clase de medicamentos llamados estatinas.

El colesterol es una de las sustancias grasas que se encuentran en la corriente sanguínea. Su colesterol total se compone principalmente del colesterol LDL y el HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol "malo" porque puede acumularse en las paredes de sus arterias formando placas. Con el tiempo, esta acumulación de placa puede provocar un estrechamiento de las arterias. Este estrechamiento puede hacer más lento o interrumpir el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y el cerebro. Esta interrupción del flujo sanguíneo puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL a menudo se denomina colesterol "bueno" porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias y las protege de las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa en su sangre que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca. Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora de colesterol.

TANAVAT se usa conjuntamente con la dieta si tiene:

- niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria) o niveles elevados en sangre de sustancias grasas (hiperlipidemia mixta).
- una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigótica), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
- cardiopatía coronaria (CC) o si tiene un elevado riesgo de cardiopatía coronaria (porque tiene diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad de los vasos sanguíneos). TANAVAT puede prolongar su vida

reduciendo el riesgo de problemas de cardiopatía, independientemente de la cantidad de colesterol en su sangre.

En la mayoría de las personas, no hay síntomas inmediatos de colesterol alto. Su médico puede medir su colesterol con un sencillo análisis de sangre. Visite a su médico regularmente, vigile su colesterol y hable con su médico de sus objetivos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TANA VAT

No tome TANA VAT:

- si es alérgico a simvastatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si sufre enfermedad hepática activa o tiene las transaminasas elevadas.
- si está embarazada o en periodo de lactancia.
- si está tomando uno de los siguientes medicamentos:
 - itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (medicamentos utilizados para tratar las infecciones por hongos).
 - eritromicina, claritromicina o telitromicina (antibióticos).
 - inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados para tratar las infecciones por el virus VIH que produce el SIDA).
 - boceprevir o telaprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
 - nefazodona (medicamento utilizado para tratar la depresión).
 - cobicistat
 - gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol)
 - ciclosporina (utilizado en pacientes con trasplante de órganos)
 - danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis, una enfermedad en la que la capa interna del útero crece fuera del útero)
 - si está tomando o, en los últimos 7 días, ha tomado o le han dado un medicamento llamado ácido fusídico (utilizado para tratar infecciones bacterianas) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y

Simvastatina puede producir problemas musculares graves (rabdomiolisis).

- No tome más de 40 mg de Simvastatina si está tomando lomitapida (utilizada para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento está en la lista anterior.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico:

- de todos sus problemas médicos, incluidas las alergias.
- si consume cantidades importantes de alcohol.
- si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática. Simvastatina puede no ser adecuado para usted.
- si tiene prevista una operación. Puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de Simvastatina durante un breve periodo de tiempo.
- si tiene una enfermedad pulmonar grave
- presenta insuficiencia respiratoria grave
- si usted es asiático, ya que puede necesitar una dosis diferente.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar simvastatina y también si tiene algún síntoma de problemas en el hígado mientras toma simvastatina. Esto es para comprobar lo bien que funciona su hígado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar lo bien que funciona su hígado después de que empiece el tratamiento con este medicamento.

Mientras usted esté tomando este medicamento su médico controlará si tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes aumenta si tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves,

incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor con dosis elevadas de simvastatina especialmente con la dosis de 80 mg y es mayor en determinados pacientes.

Hable con su médico si alguna de las siguientes situaciones le afecta a usted:

- consume grandes cantidades de alcohol
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de tiroides
- tiene 65 años o más
- es mujer
- alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen el colesterol llamados "estatinas" o fibratos
- usted o un familiar cercano tienen un problema muscular hereditario.

Informe también a su médico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.

Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad se estudió en niños de 10 a 17 años y en chicas, al menos un año después de su primer periodo menstrual (ver Cómo tomar TANAVAT).

No se ha estudiado simvastatina en niños menores de 10 años. Para mayor información consulte a su médico.

Otros medicamentos y TANA VAT

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente

o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Tomar Simvastatina con alguno de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares (algunos de éstos ya están incluidos en la sección anterior "No tome Tanavat").

- si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con Simvastatina. El uso de Simvastatina con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis). Para mayor información sobre rabdomiólisis ver Reacciones adversas.
- ciclosporina (un medicamento utilizado a menudo en pacientes con trasplante de órganos)
- danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis)
- medicamentos como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (medicamentos para infecciones por hongos)
- fibratos como gemfibrozilo y bezafibrato (medicamentos para reducir el colesterol)
- eritromicina, claritromicina, telitromicina o ácido fusídico (medicamentos para infecciones bacterianas). No tome ácido fusídico mientras esté tomando este medicamento.
- inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos para el SIDA)
- antivirales para la hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- nefazodona (un medicamento para la depresión)

- medicamentos con el principio activo cobicistat
- amiodarona (un medicamento para el ritmo cardíaco irregular)
- verapamilo, diltiazem o amlodipina (medicamentos para la presión arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón)
- lomitapida (utilizado para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).
- colchicina (un medicamento utilizado para tratar la gota).
- ticagrelor (medicamento antiagregante plaquetario).
- Daptomicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones de la piel y de la estructura de la piel con complicaciones y bacteriemia). Es posible que los efectos adversos que afectan a los músculos puedan ser mayores cuando este medicamento se toma durante el tratamiento con simvastatina. Su médico puede decidir que deje de tomar simvastatina por un tiempo.

Así como con los medicamentos indicados anteriormente, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. En especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fenprocumón o acenocumarol (anticoagulantes)
- fenofibrato (otro medicamento para reducir el colesterol)
- niacina (otro medicamento para reducir el colesterol).
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis)

Toma de Tanavat con alimentos, bebidas y alcohol:

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran cómo el cuerpo utiliza algunos medicamentos, incluyendo Simvastatina. Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar TANAVAT.

No tome Simvastatina si está embarazada, si está tratando de quedarse

embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si se queda embarazada mientras está tomando Simvastatina, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. No tome Simvastatina si está en periodo de lactancia porque se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas:

No se espera que Simvastatina interfiera con su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas sufren mareos después de tomar simvastatina.

TANAVAT contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar TANAVAT

Su médico determinará la dosis por comprimido apropiada para usted, dependiendo de su estado, su tratamiento actual y de la situación de su riesgo personal.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de empezar a tomar TANAVAT, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol.

Posología:

La dosis recomendada es 1 comprimido de TANAVAT una vez al día por vía oral.

Adultos:

La dosis habitual de inicio es de 10 a 40 mg al día, administrados en una dosis única por la noche.

Después de al menos 4 semanas, su médico puede ajustarle la dosis, hasta

un máximo de 80 mg al día, administrados en dosis única por la noche.

No tome más de 80 mg al día.

Su médico puede recetarle dosis inferiores, sobre todo si está tomando ciertos medicamentos indicados anteriormente o padece ciertos trastornos renales.

La dosis de 80 mg solo se recomienda en pacientes adultos con niveles muy elevados de colesterol y con elevado riesgo de complicaciones por enfermedades de corazón, que no han conseguido su objetivo de reducir el colesterol con dosis más bajas.

Uso en niños y adolescentes

En los niños y adolescentes con edades entre 10 y 17 años, la dosis diaria recomendada para iniciar el tratamiento es de 10 mg, por la noche. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg.

Forma de administración:

Tome TANAVT por la noche. Puede tomarlo con o sin alimentos. Siga tomando TANAVAT hasta que su médico le diga que deje de tomarlo.

Si su médico le ha recetado TANAVAT junto con algún secuestrante de ácidos biliares (medicamentos para reducir el colesterol), debe tomar TANAVAT por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

Si toma más TANAVAT del que debe:

Si usted ha tomado más Tanavat del que debiera, contacte con su médico o farmacéutico o con el hospital más cercano.

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

Si olvidó tomar TANAVAT:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Al día siguiente, tome su cantidad normal de TANAVAT a la hora de siempre.

Si interrumpe el tratamiento con TANAVAT

Hable con su médico o farmacéutico porque su colesterol puede subir de nuevo. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes términos se utilizan para describir con qué frecuencia se han comunicado los efectos adversos:

- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos graves raros.

Si cualquiera de estos efectos raros se produce, deje de tomar el medicamento e informe a su médico inmediatamente o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano.

- dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares. En raras ocasiones, estos problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

- reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) incluyendo:
 - hinchazón de la cara, lengua y garganta, que puede causar dificultad al respirar (angioedema)
 - intenso dolor muscular, normalmente en los hombros y caderas
 - erupción cutánea con debilidad de los músculos de los miembros y del cuello
 - dolor o inflamación de las articulaciones

- inflamación de los vasos sanguíneos
- hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón, urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos
- dificultad en la respiración y malestar general
- síndrome pseudolúpico (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones y efectos en las células sanguíneas)
- inflamación del hígado con coloración amarillenta de la piel y los ojos, picor, orina de color oscuro o heces de color pálido, sentirse cansado o débil, pérdida de apetito; insuficiencia hepática (muy rara)
- inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.

Raramente, también se han comunicado los siguientes efectos adversos:

- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas
- dolor de cabeza, sensación de hormigueo, mareos
- trastornos digestivos (dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, diarrea, náuseas, vómitos)
- erupción cutánea, picor, pérdida de pelo
- visión borrosa y deterioro de la visión
- debilidad
- problemas de sueño (muy raro)
- poca memoria (muy raro), pérdida de memoria, confusión.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves muy raros:

- una reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica)
- erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas)
- rotura muscular
- ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres).

También se han notificado los siguientes efectos adversos pero a partir de la

información disponible no puede estimarse la frecuencia (frecuencia no conocida):

- disfunción eréctil
- depresión
- inflamación de los pulmones lo que provoca problemas al respirar incluyendo tos persistente y/o dificultad al respirar o fiebre
- problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón.
- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con algunas estatinas:

- Trastornos del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes. Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento.
- Dolor, sensibilidad o debilidad muscular que es permanente y, que en casos muy raros, puede no desaparecer al dejar de tomar Simvastatina (frecuencia no conocida).

Pruebas complementarias

Se observaron elevaciones en algunos análisis de sangre de la función hepática (transaminasas) y en una enzima del músculo (creatinina quinasa).

Comunicación de efectos adversos:

Es importante comunicar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina Tel: (03327) 452629 Internos 104-109 o con Farmacovigilancia de ANMAT.

“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”.

5. Conservación de TANAVAT

Conservar a temperatura menor de 30°C, protegido de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece

en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición:

TANAVAT 10

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 10 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 23,25 mg, Celulosa microcristalina 12,75 mg, Ácido ascórbico 5,25 mg, Acido cítrico anhidro 2,55 mg, Estearato de magnesio 0,975 mg, Butilhidroxianisol 39 mcg, Lactosa anhidra c.s.p 195 mg Opadry Clear YS-1-7006 3,50 mg (Hidroxipropilmetilcelulosa 3,18 mg /polietilenglicol 0,32 mg), Opadry II White Y-30-18037 1,50 mg (Lactosa 0,6 mg/hidroxipropilmetilcelulosa 0,42 mg /dióxido de titânio 0,36 mg/ triacetina 0,12 mg), Oxido de hierro rojo 25

TANAVAT 20

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina 20 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 46,5 mg, Celulosa microcristalina 25,5 mg, Ácido ascórbico 10,5 mg, Acido cítrico anhidro 5,1 mg, Estearato de magnesio 1,95 mg, Butilhidroxianisol 78 mcg, Lactosa anhidra c.s.p 390 mg Opadry Clear YS-1-7006 7,0 mg (Hidroxipropilmetilcelulosa 6,36 mg /polietilenglicol 0,64 mg), Opadry II White Y-30-18037 3,0 mg (Lactosa 1,2 mg/hidroxipropilmetilcelulosa 0,84 mg /dióxido de titânio 0,72 mg/ triacetina 0,24 mg).

Presentación:

Tanavat/Simvastatina 10 mg y 20 mg:

Envases com: 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°47079

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

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

TE (03327) 452629 - Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



Fecha última revisión:

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE prod. TANAVAT EX-2024-27468510- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:40:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:40:55 -03:00