

Zocor® 10 mg Tabletas Recubiertas

(simvastatina)

Zocor® 20 mg Tabletas Recubiertas

(simvastatina)

Zocor® 40 mg Tabletas Recubiertas

(simvastatina)

Zocor® 80 mg Tabletas Recubiertas

(simvastatina)

ZOCOR (simvastatina), es un agente reductor de los lípidos derivado sintéticamente de la fermentación de un producto del *Aspergillus terreus*.

Después de la ingestión oral, ZOCOR, una lactona inactiva, es hidrolizado a la forma β - hidroxíácida correspondiente. Este es un metabolito principal y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza un paso temprano que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol. Estudios clínicos demuestran que ZOCOR es altamente efectivo para reducir el colesterol total en el suero (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), los triglicéridos (TG), y la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), y aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) tanto en hipercolesterolemia heterocigota familiar y no-familiar, como en hiperlipidemia mixta cuando el colesterol elevado es preocupante y la dieta sola fue insuficiente. Se observaron respuestas notables en 2 semanas, y respuestas terapéuticas máximas ocurrieron en 4-6 semanas. La respuesta se mantiene durante la continuación de la terapia. Cuando se detiene la terapia con ZOCOR, el colesterol y los lípidos vuelven a sus niveles pre-tratamiento.

La forma activa de la simvastatina es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, la enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Debido a que la conversión de la HMG-CoA a mevalonato es un paso temprano en la vía de biosíntesis del colesterol, no se espera que la terapia con ZOCOR cause una acumulación de esteroides potencialmente tóxicos. Además, la HMG-CoA es también metabolizada fácilmente a acetil-CoA, la cual participa en muchos procesos de biosíntesis en el cuerpo.

En estudios de animales, después de la dosis oral, simvastatina tiene una alta selectividad por el hígado, donde alcanza concentraciones substancialmente altas comparadas con otros tejidos. La simvastatina experimenta el efecto de primer paso en el hígado, el sitio principal de acción, con excreción subsiguiente del medicamento en la bilis. Se ha encontrado que la exposición sistémica de la forma activa de la simvastatina en el hombre es menos del 5% de la dosis oral. De esto, el 95% se une a las proteínas del plasma humano.

En el Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina (4S) el efecto sobre la mortalidad total de la terapia con ZOCOR por un promedio de 5.4 años fue evaluado en 4.444 pacientes con enfermedad coronaria (EC) y C-total basal de 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). En este estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo, ZOCOR redujo el riesgo de muerte un 30%, el de muerte por EC en un 42% y el de tener un infarto agudo de miocardio no fatal verificado en el hospital un 37%. ZOCOR redujo el riesgo de sufrir procedimientos de revascularización (injerto de derivación coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea) un 37%. En pacientes con diabetes mellitus el riesgo de un evento coronario mayor fue reducido un 55%. Además, ZOCOR redujo significativamente el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales (accidentes cerebrovasculares e isquemia cerebral transitoria) en un 28%.

En el Estudio de Protección del Corazón (HPS) los efectos del tratamiento con ZOCOR con una duración promedio de 5 años fueron evaluados en 20.536 pacientes, con o sin hiperlipidemia, que estaban en riesgo alto de presentar un evento por cardiopatía coronaria debido a diabetes, antecedentes de accidente vascular cerebral u otra enfermedad vascular cerebral, enfermedad periférica vascular o cardiopatía coronaria. Al inicio, 33% de los pacientes tenían niveles de LDL menores a 116 mg/dl; 25% tenían niveles entre 116-135 mg/dl y; 42% niveles tenían mayores de 135 mg/dl.

En este estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, ZOCOR 40 mg/día en comparación con placebo redujo en 13% el riesgo de muerte debido a la reducción de 18% de la mortalidad por causas coronarias. ZOCOR también disminuyó el riesgo de eventos coronarios mayores (punto final compuesto por infarto del miocardio no fatal o muerte coronaria) en 27%. ZOCOR redujo la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y procedimientos de revascularización periférica y no coronaria en 30% y 16%, respectivamente. ZOCOR redujo el riesgo de accidente vascular cerebral en 25%. Más aún, ZOCOR redujo el riesgo de hospitalización por angina de pecho en 17%. Se redujo el riesgo de eventos coronarios y vasculares mayores (punto final compuesto que incluyó eventos coronarios mayores, accidente vascular cerebral, o procedimientos de revascularización) en cerca del 25% en pacientes con o sin cardiopatía coronaria, incluyendo diabéticos y pacientes con enfermedad vascular periférica o cerebral. Además, en el subgrupo de pacientes con diabetes, ZOCOR redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periférica (cirugía o angioplastia), amputación de miembros inferiores o úlceras en piernas en 21%. La reducción de riesgo proporcionada por ZOCOR tanto en eventos vasculares mayores como en eventos coronarios mayores fue evidente y consistente independientemente de la edad del paciente, sexo, niveles iniciales de LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-1 o apolipoproteína B, presencia o ausencia de hipertensión, niveles iniciales de creatinina de hasta 2.3 mg/dl, consumo o no de medicamentos cardiovasculares al inicio (p. ej., ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los canales del calcio), tabaquismo, consumo de alcohol u obesidad. Como durante 5 años, 32% de los pacientes en el grupo placebo tomaron una estatina (ajena al protocolo del estudio), las reducciones de riesgo observadas, subestiman los efectos reales de la simvastatina.

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo en 404 pacientes utilizando angiografía coronaria como método cuantitativo, ZOCOR retrasó la progresión de la aterosclerosis coronaria y redujo el desarrollo por tanto nuevas lesiones como de nuevas oclusiones totales, mientras que las lesiones coronarias ateroscleróticas activamente empeoraron durante un período de 4 años en pacientes que recibieron cuidados estándar.

En un análisis de subgrupos de dos estudios incluyendo un total de 147 pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson), demostró que ZOCOR, a dosis entre 20 a 80 mg al día, redujo los TG de 21 a 39% (placebo: 11 a 13%), el LDL-C de 23 a 35% (placebo: +1 a +3%), no-HDL-C de 26 a 43% (placebo: 1 a 3%) e incrementó el HDL-C de 9 a 14% (placebo: 3%).

En otro análisis de subgrupos de siete pacientes con disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), ZOCOR, a dosis de 80 mg al día, redujo el LDL-C, incluyendo lipoproteínas de intermedia densidad (IDL) en 51% (placebo: 8%) y el colesterol de VLDL+IDL en 60% (placebo: 4%).

INDICACIONES

PACIENTES CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD CORONARIA O CON CARDIOPATÍA CORONARIA YA EXISTENTE

En pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemia), por ejemplo, pacientes con diabetes, antecedentes de accidente vascular cerebral u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria, ZOCOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de muerte al reducir la mortalidad por cardiopatía coronaria;
- Reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (compuestos por infarto del miocardio no fatal, mortalidad por cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, o procedimientos de revascularización);
- Reducir el riesgo de eventos coronarios mayores (compuestos por infarto del miocardio no fatal o mortalidad por cardiopatía coronaria);
- Reducir el riesgo de accidente vascular cerebral;
- Reducir la necesidad de someterse a un procedimiento de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación coronaria y angioplastia coronaria transluminal percutánea);
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización periférica y otros procedimientos de revascularización no coronaria;
- Reducir el riesgo de hospitalización por angina de pecho.

En pacientes con diabetes, ZOCOR reduce el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares periféricas (compuestas por procedimientos de revascularización periféricas, amputación de miembros inferiores o úlceras en las piernas).

En pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria, ZOCOR retarda la progresión de la aterosclerosis coronaria, incluyendo la reducción del desarrollo de nuevas lesiones y oclusiones totales nuevas.

PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA

- ZOCOR está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir C-total elevado, C-LDL, TG, y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo IIa de Fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIb de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. ZOCOR por lo tanto disminuye la proporción C-LDL/C-HDL y el C-total/C-HDL.
- ZOCOR está indicado en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- ZOCOR está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- ZOCOR también está indicado como coadyuvante a la dieta y a otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica para disminuir el C-total elevado, C-LDL y Apo B.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis de ZOCOR es de 10 a 80 mg al día, administrados en una sola dosis en la noche. Si se requiere, el ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos no menores de 4 semanas, con una dosis diaria máxima de 80 mg al día administrado como dosis única en la noche. La dosis de 80 mg sólo se recomienda en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado los objetivos del tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

PACIENTES EN ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD CORONARIA O QUE YA PADECEN CARDIOPATÍA CORONARIA

La dosificación inicial usual de ZOCOR es de 40 mg al día administrados en una sola dosis por la noche en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemias) por ejemplo: pacientes con diabetes, antecedentes de

accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria. El tratamiento con ZOCOR se puede iniciar simultáneamente a un programa de dieta y ejercicio.

PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA (QUE NO ESTÁN DENTRO DE LAS CATEGORÍAS DE RIESGO YA MENCIONADAS)

Antes de iniciar el tratamiento con ZOCOR se debe poner al paciente bajo una dieta estándar para disminuir el colesterol y se debe continuar esa dieta durante todo el tratamiento.

La dosis inicial usual es de 20 mg/día administrada como una dosis única en la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45%) pueden empezar a tratarse a una dosis inicial de 40 mg/día, administrada como dosis única por la noche. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, el tratamiento se puede empezar con una dosis inicial de 10 mg de ZOCOR. En caso necesario deberá ajustarse la dosis, tal como se especificó anteriormente.

PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

Basado en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día por la noche. La dosis de 80 mg se recomienda únicamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver arriba; CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*). ZOCOR debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no están disponibles.

TERAPIA CONCOMITANTE

ZOCOR es efectivo por sí solo o en combinación con secuestrantes de los ácidos biliares.

En los pacientes que están tomando ZOCOR en forma concomitante con fibratos, diferentes a gemfibrozilo (ver CONTRAINDICACIONES) o fenofibrato, la dosis de ZOCOR no debe exceder los 10 mg/día. En pacientes que están tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contengan elbasvir o grazoprevir concomitantemente con ZOCOR, la dosis de ZOCOR no debe exceder 20 mg/día. En pacientes tomando amlodipino concomitantemente con ZOCOR, la dosis de ZOCOR no debe exceder los 40 mg/día. (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* e INTERACCIONES.)

DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL

Debido a que ZOCOR no se excreta significativamente por vía renal, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), se deben considerar cuidadosamente dosis mayores de 10 mg/día y, si se considera necesario, administradas con precaución.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.
- Insuficiencia renal y/o hepática aguda.
- Embarazo y lactancia (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, EMBARAZO y LACTANCIA).

- Administración concomitante de inhibidores CYP3A4 potentes (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* e INTERACCIONES).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* e INTERACCIONES).
- Edad Pediátrica
- Miopatías establecidas

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Miopatía/ Rabdomiólisis

La simvastatina, como otros inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la cinasa de la creatinina (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la reductasa de la HMG-CoA en plasma (por ejemplo, niveles elevados de simvastatina y simvastatina ácida en plasma), que pueden deberse en parte a interacciones con medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o a las vías del transportador (ver INTERACCIONES). Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con ZOCOR, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de ZOCOR (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes 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 subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de ZOCOR sólo debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN; CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron (ver sección EFECTOS ADVERSOS).

Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que son titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía. El CK puede incrementar significativamente si se asocia el tratamiento con inmunosupresores.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

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

Precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis como: hipotensión arterial, traumatismos, trastornos metabólicos, endocrinos, electrolíticos o trastornos convulsivos no controlados e infecciones agudas graves.

Interacciones farmacológicas

- **El riesgo de miopatía/ rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:**

Medicamentos Contraindicados

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibitor de la CYP3A4 a dosis terapéuticas (**por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona**) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. (Ver CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES).
- **Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:** El uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado. (Ver CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES).

Otros medicamentos

- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/ rabdomiólisis (Ver INTERACCIONES, Interacciones con otros medicamentos); no se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, la simvastatina debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la

necesidad de coadministración de simvastatina y el ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

- **Otros fibratos:** La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo (ver CONTRAINDICACIONES) o fenofibrato. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del LDL-C, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales del HDL-C. Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso. (Ver INTERACCIONES).
- **Amiodarona:** En un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona. (Ver INTERACCIONES, *Otras interacciones farmacológicas*).
- **Bloqueadores de los Canales de Calcio**
 - **Verapamilo o diltiazem:** En un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. **La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.** (Ver INTERACCIONES, *Otras interacciones farmacológicas*).
 - **Amlodipino:** En un estudio clínico, pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente elevado de miopatía. (ver INTERACCIONES, *Otras interacciones*). **La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.**
 - **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante simvastatina con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.
 - **Inhibidores de Proteína de Resistencia a Cáncer de Mama (BCRP, siglas en inglés):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (ej., elbasvir y grazoprevir) puede conllevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y a un aumento del riesgo de miopatía; por consiguiente, puede que sea necesario hacer un ajuste de la dosis. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina, sin embargo, **la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contienen elbasvir o grazoprevir.** (Ver INTERACCIONES, *Otras interacciones de drogas*.)
 - **Niacina (≥1g/día):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (media de seguimiento de 3,9 años)

con pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con los niveles de LDL-C controlados con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento positivo en los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificadores de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. Por lo tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser evaluado cuidadosamente con los riesgos potenciales de la combinación. Además, en este estudio, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,24% para los pacientes chinos con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con el 1,24% para los pacientes chinos con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg coadministrado con niacina de liberación prolongada/laropiprant 2 g/ 40 mg. **Mientras que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era china, porque la incidencia de miopatía es mayor en los pacientes chinos que en los que no son chinos, la coadministración de simvastatina con dosis de lípidos modificadores (≥ 1 g/día) de niacina no se recomienda en pacientes asiáticos.** (Ver INTERACCIONES).

EFFECTOS HEPÁTICOS

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina. Cuando la terapia era interrumpida o discontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14 [0,7%] comparado con 12 [0,6%]). La frecuencia de elevaciones únicas de la SGPT (ALT) de más de 3 veces que el LSN fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, $p=0,023$), pero no después. Transaminasas elevadas resultaron en la discontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina ($n=2.221$) y 5 en el grupo con placebo ($n=2.223$). De los 1.986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con exámenes de función hepática normales (EFH) al inicio, solamente 8 (0,4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las EFH a más de 3 veces sobre el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5,4 años (seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1.105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio HPS, en el que 20.536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir ZOCOR 40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0,21% ($n=21$) en los pacientes tratados con ZOCOR y 0,09% ($n=0$) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semanalmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión,

particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ZOCOR. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie ZOCOR.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes que bajan los lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

EVALUACIONES OFTÁLMICAS

En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

EMBARAZO

ZOCOR está contraindicado durante el embarazo.

La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anomalías congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a ZOCOR o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de anomalías congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en hijos de pacientes que tomaron ZOCOR u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con ZOCOR puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la discontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, ZOCOR no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén. El tratamiento con ZOCOR durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe discontinuarse inmediatamente. (Ver CONTRAINDICACIONES)

LACTANCIA

No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando ZOCOR no deben amamantar a sus niños (ver CONTRAINDICACIONES).

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menárquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de aquellos pacientes tratados con placebo. **Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población.** En este estudio limitado controlado, no hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas. La simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años de edad, ni en las niñas pre-menárquicas.

USO EN ADULTOS MAYORES

Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio. Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, pacientes \geq 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

INTERACCIONES

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los fármacos o productos herbales que inhiben ciertas vías de enzimas (por ejemplo, CYP3A4) y/o transportador (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los fármacos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus interacciones potenciales con la simvastatina y/o el potencial de alteraciones en la enzima o el transportador y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores potentes del CYP3A4: La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4, pero no tiene un efecto inhibitorio sobre CYP3A4; por eso, no se anticipa que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (listados abajo) aumentan el riesgo de miopatía porque reducen la eliminación de la simvastatina. El uso concomitante de medicamentos clasificados como que tienen un potente efecto inhibitor del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona) está contraindicado. Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*, FARMACOLOGÍA CLÍNICA, FARMACOCINÉTICA.

Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol: Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*.

Inmunosupresores: Aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Otras interacciones farmacológicas

Otros Fibratos: El riesgo de miopatía aumenta con el gemfibrozilo (ver CONTRAINDICACIONES) y otros fibratos (excepto fenofibrato); estos fármacos hipolipemiantes pueden causar miopatía cuando se administran solos. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*.

Ácido Fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis es aumentado con la administración concomitante de la amiodarona con simvastatina (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis es aumentado con la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipino (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos clasificados como que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 concomitantemente con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato de la proteína de transporte OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1 puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un aumento del riesgo de miopatía (ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Inhibidores de la Proteína Resistente a Cáncer de Mama (BCRP): Simvastatina es un sustrato del transportador del flujo de BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (ej., elbasvir y grazoprevir) puede conllevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y a un aumento del riesgo de miopatía. Puede que sea necesario ajustar la dosis de simvastatina cuando se coadministra con un inhibidor de BCRP (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN; PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Niacina (ácido Nicotínico) (≥ 1 g/día): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en coadministración con dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Colchicina: Se han presentado reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo clínico de cerca de esos pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de pomelo (o toronja) contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y que pueden aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por CYP3A4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 mL por día) es

mínimo (aumento del 13% en el nivel en el plasma de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA, medido por el área bajo la curva de concentración-tiempo) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, dado que cantidades altas aumentan significativamente el nivel plasmático de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA- reductasa debe evitarse el jugo de toronja durante la terapia con simvastatina (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*.)

DERIVADOS CUMARÍNICOS

En dos estudios clínicos, uno con voluntarios normales y el otro con pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina 20-40 mg/día fortaleció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado con el Rango Normalizado Internacional (RNI), aumentó desde una línea basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los voluntarios y pacientes del estudio, respectivamente. En pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar la simvastatina y lo suficientemente frecuente durante el inicio de la terapia para asegurarse de que no haya alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden ser vigilados a los intervalos recomendados usualmente para los pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se discontinúa la dosis de simvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con simvastatina no se ha asociado con sangrados o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

EFFECTOS ADVERSOS

ZOCOR es generalmente bien tolerado; en la mayor parte, los efectos adversos han sido leves y transitorios. Menos de un 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos controlados debido a efectos adversos atribuibles a ZOCOR.

En los estudios clínicos controlados pre-mercado, los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia de 1% o más y considerados por el investigador como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados al medicamento fueron: dolor abdominal, estreñimiento y flatulencia. Otros efectos adversos que ocurrieron en 0,5-0,9% de los pacientes fueron astenia y cefalea.

Se ha reportado raramente miopatía. Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*.

En el Estudio de Protección al Corazón (HPS, por sus siglas en inglés), el cual incluyó 20536 pacientes tratados con 40 mg/día de ZOCOR (n=10.269) o placebo (n=10.267), el perfil de seguridad fue comparable entre pacientes tratados con ZOCOR y pacientes tratados con placebo durante una duración promedio de 5 años del estudio. En este mega estudio, sólo se registró efectos adversos serios y abandonos debido a cualquier efecto adverso. Los porcentajes de abandono por efectos adversos fueron comparables (4,8% en pacientes tratados con ZOCOR comparado con 5,1 % en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue <0,1% en pacientes tratados con ZOCOR. Aumento de las transaminasas (más de 3 veces el límite superior normal en pruebas repetidas) ocurrió en 0,21% (n=21) de los pacientes tratados con ZOCOR comparados con un 0,09% (n=9) de pacientes tratados con placebo.

En el estudio 4S que incluyó a 4.444 pacientes tratados con 20-40 mg de ZOCOR (n=2.221) y placebo (n=2.223), los perfiles de seguridad y tolerabilidad fueron comparables entre los grupos de tratamiento en los 5,4 años promedio del estudio.

Los siguientes efectos adversos adicionales fueron reportados tanto en estudios clínicos no controlados como en el uso en el mercado: náuseas, diarrea, erupción cutánea, dispepsia, prurito, alopecia, mareos, calambres musculares, mialgias, pancreatitis, parestesias, neuropatía periférica, pérdida de la memoria, insomnio, depresión, vómito, anemia, disfunción

eréctil y daño intersticial del pulmón. Ha habido raros casos de rhabdomiólisis y de hepatitis/ictericia y muy raramente ha ocurrido falla hepática fatal y no fatal.

Ha habido reportes muy raros de miopatía necrotizante mediada por inmunidad (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La IMNM está caracterizada por: debilidad muscular proximal y creatina quinasa sérica elevada, la cual persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatina; biopsia muscular evidenciando miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *miopatía/ rhabdomiólisis*).

Se ha observado raramente un aparente síndrome de hipersensibilidad, el cual ha incluido algunas de las siguientes formas: angioedema, síndrome lupoide, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento en la VES (velocidad de sedimentación globular), artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea y malestar general.

Han habido raros reportes postmercado de deterioro cognitivo (p.ej., pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no graves y reversibles con la suspensión de las estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Xerostomía, anorexia, visión borrosa, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, leucopenia.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Aumentos marcados y persistentes en las transaminasas séricas se han reportado infrecuentemente. Se han reportado elevaciones en la fosfatasa alcalina y la transpeptidasa γ -glutamil. Las anomalías en las pruebas de función hepática generalmente han sido leves y transitorias. Se han reportado aumentos en la cinasa de la creatina proveniente de los músculos esqueléticos (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Se han reportado incrementos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo ZOCOR.

PACIENTES PEDIÁTRICOS (EADAES 10-17 AÑOS)

En un estudio que involucró pacientes pediátricos entre 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=175), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con ZOCOR fue generalmente similar al grupo tratado con placebo (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, USO PEDIÁTRICO)

SOBREDOSIS

Pocos casos de sobredosis han sido reportados; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Deben adoptarse medidas generales.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacene a temperaturas inferiores a 30°C (86°F).

INFORMACIÓN LOCAL

Zocor 10mg Tabletas Recubiertas. E.F. 26.907/10

Zocor 20mg Tabletas Recubiertas. E.F. 26.906/17

Zocor 40mg Tabletas Recubiertas. E.F. 30.022/17

Zocor 80mg Tabletas Recubiertas. E.F. 31.194/17



RIF. J-30623432-2