

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

01 JUN 2010

Nº Ref. MT 155833/09

Nº Registro F-8245/06

Firma Profesional. *[Firma]*



PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP Nº F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (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 - hidroxilácida 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 plasma (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, el cual participa en muchos procesos de biosíntesis en el cuerpo.

En estudios con 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 pasa una extensa extracción en el hígado, el sitio principal de acción, con excreción subsecuente 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 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S, Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina) el efecto sobre la mortalidad total de la terapia con ZOCOR por un promedio de 5.4 años fue evaluado en 4444 pacientes con enfermedad coronaria (EC) y C-total basal de 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). En este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, ZOCOR redujo el riesgo de muerte un 30%, de EC en 42% y el de tener un infarto agudo del 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

En uso de licencia y marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station,
New Jersey, 08889 E.U.A. Todos los derechos reservados

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

redujo significativamente el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales (accidentes cerebrovasculares e isquemia cerebral transitoria) 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% tenían niveles mayores de 135 mg/dL.

En este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, ZOCOR 40 mg/día en comparación con placebo redujo en 13% el riesgo de mortalidad total debido a la reducción en un 18% de muerte por causas coronarias. ZOCOR también disminuyó el riesgo de eventos coronarios mayores (objetivo 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 (objetivo compuesto que incluyó eventos coronarios mayores, accidente vascular cerebral, o procedimientos de revascularización) en 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, HDL, TG, apolipoproteína A-I 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 (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los canales del calcio), tabaquismo, consumo de alcohol u obesidad. A los 5 años, 32 % de los pacientes en el grupo placebo ya estaban tomando una estatina (ajena al protocolo del estudio), por lo que las reducciones de riesgo observadas, pueden subestimar 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 de 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.

Análisis de subgrupos de dos estudios que incluyeron un total de 147 pacientes con hiperlipidemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demostraron que ZOCOR, a dosis de 20 mg a 80 mg al día redujo de 21% a 39% los triglicéridos (placebo: de 11% a 13%), de 23% a 35% el colesterol de LDL (placebo: de

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

+1 a +3%), de 26% a 43% el colesterol que no es HDL (placebo: de 1% a 3%) e incrementó el colesterol HDL 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 colesterol LDL, incluyendo lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) en 51% (placebo: 8%) y el colesterol VLDL+ IDL en 60% (placebo: 4%).

INDICACIONES

PACIENTES CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD CORONARIA (EC) 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 u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria, ZOCOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad debida a eventos coronarios.
- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal e infarto cerebral.
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización.
- Reducir el riesgo de hospitalización por angina pectoris.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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 disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg
(SIMVASTATINA)**

- 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.

PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

ZOCOR está indicado como complemento de la dieta para reducir los niveles de Colesterol total, Colesterol LDL, triglicéridos y de apolipoproteína B en niños adolescentes y niñas, de 10 -17 años de edad, con al menos un año de post menarquia, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, después del fracaso de un curso adecuado de terapia dietaria.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

DOSIS Y ADMINISTRACION

El rango de dosis de ZOCOR es de 5 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 por la noche.

La dosis de 10 mg es entregada solo para información. Aunque los comprimidos recubiertos de 10 mg se encuentran disponibles localmente, ZOCOR ya no se está comercializando en la dosis de 10 mg.

PACIENTES EN ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD CORONARIA (EC) 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 cardiopatía coronaria o en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (por ejemplo: pacientes con diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria) tengan o no hiperlipidemia. El tratamiento con ZOCOR se puede iniciar simultáneamente a un programa de dieta y ejercicio. Las determinaciones de lípidos en sangre deberán ser realizadas periódicamente cada 4 semanas.

PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA (QUE NO ESTAN DENTRO DE LAS CATEGORIAS 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 (mas del 45%) pueden tratarse a una dosis inicial de 40 mg/día, administrada como dosis única por la noche. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

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 dosis recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es 40 mg/día de ZOCOR en las noches o 80 mg/día dividido en 3 dosis de 20 mg, 20 mg y una dosis en la noche de 40 mg. En estos pacientes, ZOCOR debe utilizarse como coadyuvante con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles.

TERAPIA CONCOMITANTE

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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

En los pacientes que están tomando ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, otros fibratos (a excepción de fenofibratos) concomitantemente con ZOCOR, la dosis de ZOCOR no debe exceder 10 mg/día. En pacientes que están tomando amiodarona o verapamilo conjuntamente con ZOCOR, la dosis de ZOCOR no debe exceder 20 mg/día. (Ver PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* e INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS.)

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), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y si así se juzga, administradas cuidadosamente.

DOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS (10-17 AÑOS DE EDAD) CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendada es de 10-40 mg/día; la dosis máxima recomendada es 40 mg/día. La dosis se debe individualizar de acuerdo al objetivo del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

- Embarazo y lactancia (ver PRECAUCIONES, EMBARAZO y MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA).

PRECAUCIONES

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 quinasa de la creatina (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.

- **El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la coadministración de simvastatina con:**

Potentes inhibidores de la CYP3A4: por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, o nefazodona, particularmente con dosis altas de simvastatina. (Ver más adelante INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Interacciones con el CYP3A4*)

Otros medicamentos:

Gemfibrozilo, otros fibratos (a excepción de fenofibratos); particularmente con dosis altas de simvastatina. (Ver más adelante INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Interacciones con reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos.*) Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay evidencia que el riesgo de miopatía exceda la suma del riesgo individual de cada agente.

Ciclosporina o Danazol particularmente con dosis altas de simvastatina (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Otras interacciones.*)

Amiodarona o verapamilo, con altas dosis de simvastatina (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Otras interacciones.*) En un estudio clínico en proceso, se ha reportado miopatía en 6% de los pacientes que reciben simvastatina 80 mg y amiodarona.

Diltiazem: Los pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un ligero aumento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía es de aproximadamente 1% en estos pacientes. En estudios clínicos, el riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg
(SIMVASTATINA)

con diltiazem, fue similar al de otros pacientes que toman simvastatina 40 mg sin diltiazem (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Otras interacciones*).

Ácido Fusídico: Los pacientes tratados con ácido fusídico concomitantemente con simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Otras interacciones*).

Niacina (≥1g/día): Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, *Interacciones con reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos*

- **Así como otros inhibidores de la HMG -CoA reductasa, el riesgo de miopatía / rabdomiólisis está relacionado con la dosis.** En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.050 pacientes fueron tratados con Zocor, en 24.747 pacientes (aproximadamente el 60 %) tratados por al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,02%, 0,08% y 0,53% a los 20, 40 y 80 mg /día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron monitoreados cuidadosamente y se excluyó el uso de algunos medicamentos que interactuaran.

Consecuentemente:

1. **El uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina inhibidores de la proteasa del VIH, nefadozona), debe evitarse.** Si no se puede evitar el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina o claritromicina o telitromicina, se debe suspender la administración de simvastatina durante el tiempo que dure ese tratamiento. El uso concomitante con otras medicinas señaladas como inhibidores potenciales de la CYP3A4 en sus dosis terapéuticas, debe ser evitado a menos que los beneficios de la terapia combinada sobrepasen el riesgo aumentado.
2. **La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, u otros fibratos (excepto fenofibratos).** El uso combinado de simvastatina con gemfibrozilo debe ser evitado a menos que los beneficios sean mayores que el riesgo de combinar estos medicamentos. Los beneficios del uso de simvastatina en pacientes que reciben otros fibratos (a excepción de fenofibratos), ciclosporina, o danazol debe ser cuidadosamente medido contra los riesgos de usar la combinación de estos medicamentos. Se debe tener precaución cuando se prescribe fenofibrato o niacina (≥ 1 g/día) con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. El añadir fenofibrato al tratamiento con simvastatina típicamente provee una baja reducción adicional en el C-LDL, pero mayores reducciones de los TG y mayores aumentos del C-HDL pueden ser obtenidos. La combinación de fibratos o niacina con simvastatina han sido utilizado sin miopatía en EC pequeños, de corto plazo y vigilados cuidadosamente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

3. La dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación conjunta con amiodarona o verapamilo. El uso combinado de simvastatina en dosis mayores que los 20 mg diarios con amiodarona o verapamilo debe ser evitado a menos que los beneficios clínicos justifiquen el mayor riesgo de miopatía.
4. Los pacientes en tratamiento con ácido fusídico y simvastatina deben ser cuidadosamente monitoreados. Se debe considerar la suspensión temporal del tratamiento con simvastatina.
5. Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina o a quienes se les aumenta la dosis deben ser advertidos acerca del riesgo de miopatía e indicarles que reporten prontamente cualquier dolor muscular inexplicado, hiperestesia o debilidad. La terapia con simvastatina debe de ser discontinuada inmediatamente si se diagnostica o sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y/o aumentos en los niveles de quinasa de la creatina 10 veces más que el mayor valor normal, indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando a los pacientes se les suspendió el tratamiento prontamente, los síntomas musculares y los niveles de quinasa de la creatina se resolvieron. Puede considerarse determinar periódicamente los niveles de quinasa de la creatina en pacientes que inician o a los que se les esta aumentando la dosis de simvastatina, pero no hay seguridad de que este monitoreo prevenga el desarrollo de miopatía.
6. Muchos de los pacientes quienes han desarrollado rhabdomiólisis bajo terapia con simvastatina han tenido historial médico complicado, incluyendo insuficiencia renal usualmente secundaria a diabetes mellitus de larga evolución. Tales pacientes merecen una vigilancia más estrecha. La terapia con simvastatina debe ser suspendida temporalmente pocos días antes de una cirugía mayor electiva y cuando cualquier condición médica o quirúrgica mayor sobrevenga.

EFECTOS HEPATICOS

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=2221) y 5 en

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

el grupo con placebo (n=2223). De los 1986 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 1105 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 20536 pacientes fueron randomizados 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=9) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática (EFH) 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, semianualmente) 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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

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 prospectado 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)

MADRES EN PERIODO DE 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 eficacia de simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota ha sido evaluada en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y niñas con al menos un año del inicio de la post menarquia. Los pacientes tratados con simvastatina han presentado un perfil de experiencias adversas similares a la de los pacientes tratados con placebo. **Dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población.** En este limitado estudio controlado, no se detectaron efectos en el crecimiento o en la maduración sexual en los adolescentes, o algún efecto en la duración del ciclo menstrual en las niñas. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN; EFECTOS ADVERSOS). En las adolescentes mujeres, se les debe recomendar un apropiado método anticonceptivo durante el tratamiento con simvastatina (Ver CONTRAINDICACIONES; PRECACUCIONES, EMBARAZO). No se ha estudiado el uso de simvastatina en menores de 10 años de edad, ni en niñas en el periodo pre-menarquia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Interacciones con el CYP3A4

La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4, pero no tiene un efecto inhibitorio sobre CYP3A4; por eso, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4. Inhibidores potentes de CYP3A4 (listados abajo) aumentan el riesgo de miopatía porque reducen la eliminación de la simvastatina.

Ver PRECAUCIONES y Miopatía/rabdomiólisis.

Itraconazol

Ketoconazol

Eritromicina

Claritromicina

Telitromicina

Inhibidores de la proteasa del VIH

Nefazodona

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Interacciones con reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos

El riesgo de miopatía también se incrementa con los siguientes medicamentos reductores de lípidos, que son potentes inhibidores del CYP3A4, pero que pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Ver PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis

Gemfibrozilo

Otros fibratos (a excepción de fenofibrato)

Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente.

Niacina (ácido nicotínico) (≥1 g/día)

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

Interacciones con otros medicamentos

Ciclosporina o danazol. El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de ciclosporina o danazol particularmente con altas dosis de simvastatina (Ver PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*)

Amiodarona o verapamilo: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo, con altas dosis de simvastatina . (Ver PRECAUCIONES, *Miopatía/rabdomiólisis*.)

Diltiazem: Pacientes tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg han aumentado ligeramente el riesgo de miopatía (Ver PRECAUCIONES, *Miopatía/rabdomiólisis*).

Acido Fusídico: Pacientes tratados concomitantemente con simvastatina pueden tener mayor riesgo de miopatía (Ver PRECAUCIONES, *Miopatía/rabdomiólisis*.)

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, cantidades muy altas (más de 1 litro diario) pueden aumentar significativamente el nivel plasmático de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA durante la terapia con simvastatina y deben ser evitadas (ver PRECAUCIONES, *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 (INR), 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 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

EFFECTOS COLATERALES

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

En los estudios clínicos controlados pre-mercadeo, 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 colaterales que ocurrieron en 0.5-0.9% de los pacientes fueron astenia y cefalea.

Se ha reportado raramente miopatía.

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=10269) o placebo (n=10267), 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 4444 pacientes tratados con 20-40 mg de ZOCOR (n=2221) y placebo (n=2223), los perfiles de seguridad y tolerabilidad fueron comparables entre los grupos de tratamiento en los 5.4 años promedio del estudio.

Los siguientes efectos colaterales adicionales fueron reportados tanto en estudios clínicos no controlados como en el mercadeo: náuseas, diarrea, erupción cutánea, dispepsia, prurito, alopecia, mareos, calambres musculares, mialgias, pancreatitis, parestesias, neuropatía periférica, déficit de memoria, insomnio, vómitos y anemia. Ha habido raros casos de rhabdomiólisis y de hepatitis/ictericia y raramente falla hepática. 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 VSG (velocidad de sedimentación globular), artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea y malestar general.

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 quinasa de la creatina proveniente de los músculos esqueléticos (ver PRECAUCIONES).

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg (SIMVASTATINA)

PACIENTES PEDIÁTRICOS (10-17 AÑOS DE EDAD):

En un estudio con pacientes pediátricos de 10 - 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n=175), el perfil de tolerabilidad y seguridad de este grupo tratados con Zocor, fue en general similar al del grupo tratado con placebo (ver PRECAUCIONES, USO PEDIÁTRICO).

SOBREDOSIS

Pocos casos de sobredosis han sido reportados; ningún paciente ha tenido algún síntoma específico y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Deben adoptarse medidas generales.

PRESENTACION

Zocor 20 mg se encuentra disponible en envases de X comprimidos recubiertos.

Zocor 40 mg se encuentra disponible en envases de X comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Zocor 20 mg, contiene:

Simvastatina 20 mg.

Excipientes c.s: Hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidratado, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZOCOR®
(simvastatina MSD)

PC-ZCR-T-062008 -CHILE
Tracer Number: ZCR-CHL-20090364

Ref: MT 155833/09

Reg. ISP N° F-8245/06

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ZOCOR® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 y 40 mg
(SIMVASTATINA)**

Cada comprimido recubierto de Zocor 40 mg, contiene:

Simvastatina 40 mg.

Excipientes c.s: Hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidratado, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**