República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5989-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 10 de Agosto de 2020

Referencia: 1-0047-0000-002877-18-0

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002877-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: ZOCOR / SIMVASTATINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – SIMVASTATINA 5 mg - SIMVASTATINA 10 mg - SIMVASTATINA 20 mg - 40 mg y SIMVASTATINA 80 mg; Certificado N° 39.132.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyecto de prospectos obrante en los documentos IF-2020-01884352-APN-

DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en los documentos IF-2020-01884520-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: ZOCOR / SIMVASTATINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – SIMVASTATINA 5 mg - SIMVASTATINA 10 mg - SIMVASTATINA 20 mg - SIMVASTATINA 40 mg y SIMVASTATINA 80 mg, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.132, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con los proyectos de prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-002877-18-0

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.10 15:51:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.10 15:51:33 -03:00

FOLIO 269 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO PROSPECTO

MSD

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZOCOR®

Simvastatina 5,10, 20, 40 y 80 mg

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ZOCOR 5 mg contiene: **Simvastatina MF**, 5 mg**. Excipientes: Butilhidroxianisol, 0,02 mg; Ácido ascórbico, 2,5 mg; Ácido cítrico monohidrato, 1,25 mg; Celulosa microcristalina, 5,0 mg; Almidón pregelatinizado, 10,0 mg; Estearato de magnesio; 0,5 mg; Lactosa, 75,7 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa,0,764 mg; Hidroxipropilcelulosa,0,764 mg; Dióxido de titanio, 0,694 mg; Talco, 0,278 mg; Óxido férrico amarillo, 0,011 mg.

Cada comprimido recubierto de ZOCOR 10 mg contiene: **Simvastatina MF**, 10 mg**. Excipientes: Butilhidroxianisol, 0,02 mg; Ácido Ascórbico, 2,5 mg; Ácido cítrico monohidrato, 1,25 mg; Celulosa microcristalina, 5,0 mg; Almidón pregelatinizado, 10,0 mg; Estearato de magnesio, 0,5 mg; Lactosa, 70,7 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, 0,764 mg; Hidroxipropilcelulosa, 0,764 mg; Dióxido de titanio, 0,694 mg; Talco, 0,278 mg; Óxido férrico amarillo, 0,0015 mg; Óxido férrico rojo, 0,0038 mg.

Cada comprimido recubierto de ZOCOR 20 mg contiene: **Simvastatina MF**, 20 mg**. Excipientes: Butilhidroxianisol, 0,04 mg; Ácido Ascórbico, 5,0 mg; Ácido cítrico monohidrato, 2,5 mg; Celulosa microcristalina, 10,0 mg; Almidón pregelatinizado, 20,0 mg; Estearato de magnesio, 1,0 mg; Lactosa, 141,5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, 1,65 mg; Hidroxipropilcelulosa, 1,65 mg; Dióxido de titanio, 1,50 mg; Talco, 0,60 mg; Óxido férrico amarillo, 0,092 mg; Óxido férrico rojo, 0,00023 mg.

Cada comprimido recubierto de ZOCOR 40 mg contiene: **Simvastatina MF**, 40 mg**. Excipientes: Butilhidroxianisol, 0,08 mg; Ácido Ascórbico, 10,0 mg; Ácido cítrico monohidrato, 5,0 mg; Celulosa microcristalina, 20,0 mg; Almidón pregelatinizado, 40,0 mg; Estearato de magnesio, 2,0 mg; Lactosa, 283,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, 3,30 mg; Hidroxipropilcelulosa, 3,30 mg; Dióxido de titanio, 3,0 mg; Talco, 1,20 mg; Óxido férrico rojo, 0,12 mg.

Cada comprimido recubierto de ZOCOR 80 mg contiene: **Simvastatina MF**, 80 mg**. Excipientes: Butilhidroxianisol, 0,16 mg; Ácido Ascórbico, 20,0 mg; Ácido cítrico monohidrato, 10,0 mg; Celulosa microcristalina, 40,0 mg; Almidón pregelatinizado, 80,0 mg; Estearato de magnesio, 4,00 mg; Lactosa, 565,8 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa, 4,840 mg; Hidroxipropilcelulosa, 4,840 mg; Dióxido de titanio, 4,400 mg; Talco, 1,760 mg; Óxido férrico rojo, 0,169 mg.

* Los excipientes pueden variar ± 10%, el Estearato de Magnesio ± 50%

** Simvastatina MF contiene 0,01% (P/P) de butilhidroxianisol

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 290 MESA DE ENTRADA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

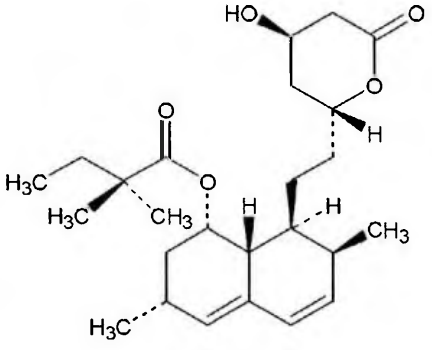
ZOCOR (Simvastatina) es un es un agente hipolipemiante, derivado sintéticamente de la fermentación de un producto de *Aspergillus terreus*.

Según Código ATC - Se encuadra en: Inhibidores de la HMG CoA Reductasa – C10AA.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Luego de la ingestión oral, la simvastatina, que es una lactona inactiva, es hidrolizada a la forma β-hidroxiácida correspondiente. Este es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, que es un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Simvastatina es ácido butanoico, 2,2-dimetil-,1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2*H*-piran-2-il)etil)-1naftaleniléster, (1*S*-(1α,,3α,,7β,8β (2*S**,4*S**),-8aβ). La fórmula empírica de la simvastatina es $C_{25}H_{38}O_5$ y su peso molecular es de 418,57. Su fórmula estructural es:



La simvastatina es un polvo cristalino blanco a blanquecino, no higroscópico que es prácticamente insoluble en agua y totalmente soluble en cloroformo, metanol y etanol.

Los comprimidos ZOCOR de administración oral contienen 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg de simvastatina y los siguientes excipientes: ácido ascórbico, ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxidos de hierro, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón, talco y dióxido de titanio. Se agrega butilhidroxianisol como conservante.

ACCIÓN FARMACOLOGÍCA

MECANISMO DE ACCIÓN

La simvastatina es un profármaco y es hidrolizada en su forma activa betahidroxiácido, simvastatina ácida, después de la administración. La simvastatina es un inhibidor específico de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, que es un paso inicial y limitante en la biosíntesis del colesterol. Además, la simvastatina reduce el colesterol VLDL y los triglicéridos y aumenta el colesterol HDL.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01984352-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 271 MESA DE ENTRADAS

FARMACODINAMIA

Los estudios epidemiológicos demostraron que los aumentos en los niveles de colesterol total y colesterol LDL, y la disminución de los niveles de colesterol HDL están relacionados con el desarrollo de aterosclerosis y un mayor riesgo cardiovascular. Al bajar el colesterol LDL, el riesgo disminuye. Sin embargo, no se determinó el efecto independiente de aumentar el colesterol HDL o disminuir los triglicéridos respecto al riesgo de mortalidad o morbilidad cardiovascular y coronaria.

FARMACOCINÉTICA

La simvastatina es una lactona que ya está hidrolizada *in vivo* al β-hidroxiácido correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA reductasa es la base para un ensayo en los estudios farmacocinéticos de los metabolitos β-hidroxiácidos (inhibidores activos) y, siguiendo la hidrólisis básica, los inhibidores latentes y activos (inhibidores totales) en el plasma después de la administración de simvastatina.

Tras una dosis oral de simvastatina marcada con ^{14}C en hombres, el 13% de la dosis se excretó en la orina y el 60% en las heces. Las concentraciones plasmáticas de la radiactividad total, simvastatina más metabolitos ^{14}C, alcanzaron su pico máximo a las 4 horas y disminuyeron rápidamente hasta el 10% del pico a las 12 horas posteriores a la dosis. Como la simvastatina se somete a una extracción amplia de primer paso en el hígado, la disponibilidad del fármaco para la circulación general es baja (<5%).

Tanto simvastatina como el su metabolito betahidroxiácido se unen a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95%). Los estudios realizados en ratas indican que cuando se administró simvastatina radiomarcada, la radiactividad derivada de la simvastatina cruzó la barrera hematoencefálica.

Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son: betahidroxiácido de simvastatina y sus derivados 6´-hidroxi, 6´-hidroximetil y 6´-exometileno. Las concentraciones plasmáticas máximas de los inhibidores activos y totales se alcanzaron dentro de 1,3 a 2,4 horas posteriores a la dosis. Como el rango de dosis terapéutica recomendada es de 5 mg/día a 40 mg/día, no hubo desviación sustancial con respecto a la linealidad del AUC de los inhibidores en la circulación general con un aumento de la dosis de hasta 120 mg. En relación con el estado de ayuno, el perfil plasmático de los inhibidores no fue afectado cuando se administró simvastatina inmediatamente antes de una comida baja en grasas recomendada por la American Heart Association.

En un estudio realizado con 16 pacientes de edad avanzada de entre 70 y 78 años que recibieron dosis de 40 mg/día de ZOCOR, el nivel plasmático medio de la actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa aumentó aproximadamente un 45%, en comparación con 18 pacientes de entre 18 y 30 años de edad. La experiencia del estudio clínico realizado en personas de edad avanzada (n= 1522) indica que no hubo diferencias generales en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes (Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

Los estudios cinéticos con otras estatinas, al tener una vía principal de eliminación similar, indicaron que para un nivel determinado de dosis, se debe lograr una mayor exposición sistémica en los pacientes con insuficiencia renal grave (según lo medido por la depuración de creatinina).

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-00884352-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 272 MESA DE ENTRADAS

La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína de transporte OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1 puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de la simvastatina ácida y a un mayor riesgo de miopatía. Por ejemplo, se demostró que la ciclosporina aumenta el AUC de las estatinas; aunque el mecanismo no se comprende completamente, el aumento del AUC de la simvastatina ácida probablemente se deba, en parte, a la inhibición de CYP3A4 y/o OATP1B1.

El riesgo de miopatía aumenta por los altos niveles de la actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa en el plasma. Los inhibidores de CYP3A4 pueden elevar los niveles plasmáticos de la actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa y aumentar el riesgo de miopatía (Ver Advertencias y precauciones e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Tabla 1:
Efecto de fármacos coadministrados o jugo de pomelo en la exposición sistémica a la simvastatina

Fármaco coadministrado o jugo de pomelo	Dosificación del fármaco coadministrado o jugo de pomelo	Dosificación de la simvastatina	Cociente de la media geométrica (cociente* con/sin el fármaco coadministrado) Sin efecto= 1,00		
				AUC	$C_{máx}$
Contraindicado con simvastatina *(Ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)*					
Telitromicina [I]	200 mg una vez al día por 4 días	80 mg	Simvastatina ácida‡ simvastatina	12 8,9	15 5,3
Nelfinavir [I]	1250 mg dos veces al día por 14 días	20 mg una vez al día por 28 días	Simvastatina ácida‡ simvastatina	6	6,2
Itraconazol [I]	200 mg una vez al día por 4 días	80 mg	Simvastatina ácida‡ simvastatina		13,1 13,1
Posaconazol	100 mg (suspensión oral) una vez al día por 13 días 200 mg (suspensión oral) una vez al día por 13 días	40 mg 40 mg	Simvastatina ácida‡ simvastatina Simvastatina ácida‡ simvastatina	7,3 10,3 8,5 10,6	9,2 9,4 9,5 11,4
Gemfibrozil	600 mg dos veces al día por 3 días	40 mg	simvastatina ácida simvastatina	2,85 1,35	2,18 0,91
Evitar el jugo de pomelo con la simvastatina *(Ver Advertencias y precauciones)*					
Jugo de pomelo§ (dosis elevada)	200 ml de concentración doble tres veces al día¶	dosis única de 60 mg	Simvastatina ácida simvastatina	7 16	
Jugo de pomelo§ (dosis baja)	8 onzas (unos 237 ml) de De concentración única#	dosis única de 20 mg	simvastatina ácida simvastatina	1,3 1,9	
Evitar tomarlos con >10 mg de simvastatina, según la experiencia clínica y/o la experiencia postcomercialización *(Ver Advertencias y precauciones)*					
Verapamilo de liberación sostenida	240 mg una vez al día, los Días1-7, y 240 mg dos veces al día los Días 8-10	80 mg el Día 10	Simvastatina ácida simvastatina	2,3 2,5	2,4 2,1
Diltiazem	120 mg dos veces al día por 10 días	80 mg el Día 10	simvastatina ácida simvastatina	2,69 3,10	2,69 2,88
Diltiazem	120 mg dos veces al día por 14 días	20 mg el Día 14	simvastatina	4,6	3,6

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

Dronedarona	400 mg dos veces al día por 14 días	40 mg una vez al día por 14 días	Simvastatina ácida simvastatina	1,96 3,90	2,14 3,75
Evitar tomarlos con >20 mg de simvastatina, según la experiencia clínica y/o la experiencia postcomercialización *(Ver Advertencias y precauciones)*					
Amiodarona	400 mg una vez al día por 3 días	40 mg el Día 3	simvastatina ácida simvastatina	1,75 1,76	1,72 1,79
Amlodipina	10 mg una vez al día por 10 días	80 mg el Día 10	simvastatina ácida simvastatina	1,58 1,77	1,56 1,47
Ranolazina de liberación sostenida	1000 mg dos veces al día por 7 días	80 mg el Día 1 y los días 6-9	simvastatina ácida simvastatina	2,26 1,86	2,28 1,75
Evitar tomar >20 mg de simvastatina (o 40 mg en el caso de los pacientes que ya tomaron 80 mg de simvastatina de manera crónica; por ejemplo, 12 meses o más, sin indicios de toxicidad muscular), según la experiencia clínica					
Lomitapida	60 mg una vez al día por 7 días	dosis única de 40 mg	simvastatina ácida simvastatina	1,7 2	1,6 2
Lomitapida	10 mg una vez al día por 7 días	dosis única de 20 mg	simvastatina ácida simvastatina	1,4 1,6	1,4 1,7
No se necesitaron ajustes en la dosis para los siguientes casos:					
Fenofibrato	160 mg una vez al día por 14 días	80 mg una vez al día los Días 8-14	simvastatina ácida simvastatina	0,64 0,89	0,89 0,83
Niacina de liberación prolongada ᵇ	dosis única de 2 g	dosis única de 20 mg	simvastatina ácida simvastatina	1,6 1,4	1,84 1,08
Propanolol	dosis única de 80 mg	dosis única de 80 mg	inhibidor total inhibidor activo	0,79 0,79	↓ de 33,6 ng eq/mL a 21,1 ng eq/mL ↓ de 7,0 ng eq/mL a 4,7 ng eq/mL

*Los resultados se basan en un ensayo químico, excepto los resultados con propanolol según lo indicado

† Los resultados podrían ser representativos de los siguientes inhibidores de CYP3A4: ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa VIH y nefazodona.

‡ La simvastatina ácida se refiere al betahidroxiácido de simvastatina.

§ No se estudió el efecto de las cantidades de jugo de pomelo entre los que se utilizan en estos dos estudios sobre la farmacocinética de simvastatina.

¶ Concentración doble: una lata de concentrado congelado diluido con una lata de agua. Se administró jugo de pomelo tres veces al día durante 2 días, y 200 mL junto con una dosis única de simvastatina, y 30 y 90 minutos después de la dosis única de simvastatina el Día 3.

Concentración única: una lata de concentrado congelado diluido con 3 latas de agua. Se administró jugo de pomelo con el desayuno durante 3 días, y la simvastatina por la tarde el Día 3.

En un estudio de 12 voluntarios sanos, la dosis de 80 mg de simvastatina no tuvo ningún efecto en el metabolismo de los sustratos de prueba midazolam y eritromicina de la isoforma citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que la simvastatina no es inhibidora de CYP3A4, por lo que no se espera que afecte los niveles plasmáticos de otros fármacos metabolizados por CYP3A4.

La coadministración de simvastatina (40 mg una vez al día durante 10 días) produjo un aumento en los niveles medios máximos de digoxina cardioactiva (administrada en una sola dosis de 0,4 mg el día 10) por aproximadamente 0,3 ng/mL.

Alejandro Balonas
Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

MSD

INDICACIONES Y USO

El tratamiento con agentes que alteran los lípidos debe ser el único componente de la intervención sobre múltiples factores de riesgo en personas con un riesgo significativamente mayor de contraer enfermedad vascular aterosclerótica a causa de hipercolesterolemia. El tratamiento farmacológico se indica como un complemento de la dieta cuando la respuesta a una dieta restrictiva en grasas saturadas y colesterol y a otras medidas no farmacológicas haya sido inadecuada. En el caso de los pacientes con cardiopatía coronaria o con un alto riesgo de contraerla, se debe iniciar el tratamiento con ZOCOR de manera simultánea con la dieta.

REDUCCIONES DEL RIESGO DE EPISODIOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD POR CARDIOPATÍA CORONARIA

En pacientes con alto riesgo de eventos coronarios causados por una cardiopatía coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, ZOCOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total al reducir las muertes por cardiopatía coronaria;
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal y de accidente cerebrovascular.
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

HIPERLIPIDEMIA

Se indica ZOCOR para lo siguiente:

- Reducir el colesterol total elevado, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG), y para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes con hiperlipidemia primaria (familiar y no familiar heterocigota tipo IIa de Fredrickson) o dislipidemia mixta (tipo IIb de Fredrickson).
- Reducir los triglicéridos elevados en pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- Reducir los triglicéridos y el colesterol VLDL elevados en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- Reducir el colesterol total y LDL en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo) como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, LDL-aféresis) o si los tratamientos no están disponibles.

PACIENTES ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA (HeFH)

ZOCOR está indicado como adjuvante de la dieta para reducir los niveles de C-total, C-LDL y Apo B en adolescentes masculinos y adolescentes femeninos que hayan tenido su primera menstruación al menos un año antes, de 10 a 17 años de edad, con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HeFH). Si después de un ensayo adecuado con la terapia de dieta, se presenta alguno de los siguientes hallazgos:

1. El colesterol LDL se mantiene en $\geq$190 mg/dL;
2. o en $\geq$160 mg/dL y
   - si hay antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) o
   - hay dos o más factores de riesgo de ECV en el paciente adolescente.

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 275 MESA DE ENTRADAS

El objetivo mínimo del tratamiento en pacientes adolescentes y pediátricos es lograr un colesterol LDL medio de <130 mg/dL. No se determinó la edad óptima para iniciar el tratamiento hipolipemiante y disminuir el riesgo de CAD sintomática en edad adulta.

Limitaciones en la administración:

No se estudió ZOCOR en condiciones en las que la mayor anomalía es el aumento de quilomicrones (es decir, hiperlipidemia tipos I y V de Fredrickson).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

El rango de dosis habitual es 5 a 40 mg/día. En pacientes con CC o alto riesgo de CC, ZOCOR puede iniciarse simultáneamente con la dieta. La dosis inicial recomendada es de 10 o 20 mg una vez al día por la noche. Para pacientes con alto riesgo de un evento de CC debido a CC existente, diabetes, enfermedad de vasos periféricos, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad cerebrovascular, la dosis inicial recomendada es de 40 mg/día. Las determinaciones de lípidos se deben realizar después de 4 semanas de terapia y periódicamente a partir de entonces.

RESTRICCIÓN DE LA DOSIS DE 80 mg

Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento, la dosis de ZOCOR 80 mg sólo debe ser utilizada en pacientes que han estado tomando simvastatina 80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los pacientes que actualmente toleran la dosis de 80 mg de ZOCOR que necesitan iniciar una droga contraindicada o asociada a un límite de dosis de simvastatina deben cambiar a una estatina alternativa con menos potencial de interacción droga-droga.

Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, asociada a la dosis de 80 mg de ZOCOR, los pacientes que no puedan alcanzar su objetivo de C-LDL utilizando la dosis de 40 mg de ZOCOR no deben cambiar a la dosis de 80 mg, pero deben utilizar un(os) tratamiento(s) alternativo(s) para reducir el C-LDL que proporcione una mayor disminución del C-LDL.

Coadministración con otros fármacos

Pacientes que toman verapamilo, diltiazem o dronedarona

La dosis de ZOCOR no debe superar los 10 mg/día (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

Pacientes que toman amiodarona, amlodipina, ranolazina o productos que contienen elbasvir o grazoprevir

La dosis de ZOCOR no debe superar los 20 mg/día (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis recomendada es de 40 mg/día administrada por la noche (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Dosificación restringida para 80 mg). ZOCOR debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis de LDL) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no estuvieran disponibles.

La exposición a la simvastatina aproximadamente se duplica con la administración concomitante de lomitapida; por lo tanto, se debe reducir la dosis de ZOCOR un 50% si se inicia un tratamiento con lomitapida. La dosificación de ZOCOR no debe superar los 20 mg/día (o 40 mg/día, en el caso de los pacientes que ya tomaron 80 mg/día de ZOCOR de manera crónica, por ejemplo, durante 12 meses o más, sin indicios de toxicidad muscular) durante un tratamiento con lomitapida.

DOSIFICACIÓN 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 leve a moderada. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar ZOCOR a pacientes con insuficiencia renal severa estos pacientes deben comenzar con una dosis de 5 mg/día y se deben supervisar rigurosamente (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

DOSIFICACIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES (10-17 AÑOS) CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

La dosis inicial recomendada es 10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosificación recomendado es de 10-40 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. La dosificación debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia. (Ver las directrices de del panel pediátrico del NCEP[1] y los estudios clínicos). Se deben realizar ajustes en intervalos de 4 semanas o más.

[1] National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 89(3) 495-501. 1992

CONTRAINDICACIONES

ZOCOR está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (Por ej.: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, Boceprevir, Telaprevir, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Nefazodona y productos que contienen cobicistat) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01834352-APN-DERM#ANMAT

- Administración concomitante con Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Enfermedad hepática activa que puede incluir aumentos persistentes sin explicación en los niveles de las transaminasas hepáticas (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas. El colesterol sérico y los triglicéridos aumentan durante un embarazo normal, y el colesterol y sus derivados son esenciales para el desarrollo fetal. Debido a que los inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, ZOCOR puede producir daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. La aterosclerosis es un proceso crónico y la suspensión de fármacos hipolipemiantes durante el embarazo puede tener poco impacto en los resultados del tratamiento a largo plazo de hipercolesterolemia primaria. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de ZOCOR durante el embarazo; sin embargo, en algunos casos se observaron anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a estatinas. En los estudios de reproducción en ratas y conejos, simvastatina no reveló indicios de teratogénesis. **Se debe administrar ZOCOR a mujeres en edad fértil solo cuando es muy poco probable que puedan concebir**. Si la paciente queda embarazada durante un tratamiento con ZOCOR, se debe suspender de inmediato y se le debe informar el riesgo potencial para el feto (Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).
- Madres en período de lactancia. Se desconoce si la simvastatina se excreta en la leche materna; sin embargo, una cantidad pequeña de otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna. Como las estatinas tienen el potencial de producir reacciones adversas graves en lactantes, las mujeres que necesitan un tratamiento con ZOCOR no deberían amamantar sus hijos (Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

MIOPATÍA/RABDOMIÓLISIS

La simvastatina, ocasionalmente causa miopatía, la cual es manifestada por dolor muscular, sensibilidad o debilidad con creatinina quinasa (CK) por encima de diez veces el Límite Superior Normal (LSN). A veces la miopatía adopta forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y en raros casos se han producido fatalidades. El riesgo de miopatía aumenta por los niveles de simvastatina o acido de simvastatina elevados en plasma). Los factores de riesgo para padecer miopatía incluyen edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, e insuficiencia renal. Los pacientes chinos pueden tener un mayor riesgo de miopatía (Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En una base de datos de ensayos clínicos en los que 41.413 pacientes fueron tratados con ZOCOR, 24.747 (aproximadamente 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03% y 0,08% con una dosis de 20 mg/día y 40 mg/día, respectivamente. La incidencia de miopatía con 80 mg (0,61%) fue desproporcionadamente mayor que la observada con dosis más bajas. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 278 MESA DE ENTRADAS

En un ensayo clínico en el que 12 064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con ZOCOR (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía (definida como dolor o debilidad muscular inexplicable con una creatinina quinasa sérica de >10 veces el límite superior normal (LSN)) en pacientes que recibieron una dosis de 80 mg/día fue de aproximadamente 0.9% frente al 0,02% para los pacientes con 20 mg/día. La incidencia de rabdomiólisis (definida como miopatía con una creatinina quinasa de >40 veces el LSN) en pacientes que recibieron una dosis de 80 mg/día fue de aproximadamente un 0,4% en comparación con el 0% en el caso de los pacientes que recibieron una dosis de 20 mg/día. La incidencia de miopatía con rabdomiólisis fue la mayor durante el primer año y luego disminuyó considerablemente durante los años siguientes del tratamiento. En este ensayo, los pacientes fueron monitoreados cuidadosamente, y se excluyeron algunos medicamentos interactuantes.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con otras estatinas con similar o mayor eficacia para la reducción de C-LDL y en comparación con dosis menores de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de ZOCOR sólo debe utilizarse en pacientes que han estado tomando simvastatina 80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, RESTRICCIÓN DE LA DOSIS DE 80 MG). Sin embargo, si un paciente que actualmente tolera la dosis de 80 mg de ZOCOR necesita iniciar un tratamiento con un medicamento que genera interacción que está contraindicado o está asociado con un límite de dosis de simvastatina, el paciente debe cambiar a una estatina alternativa con menor potencial de interacción droga-droga. Se debe advertir a los pacientes del aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, y de informar de inmediato cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables. Si los síntomas ocurren, el tratamiento debe suspenderse de inmediato (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En raras ocasiones, se notificaron casos de miopatía necrotizante inmunomediada, una miopatía autoinmune, asociada con la administración de estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza por: debilidad muscular proximal y aumento de la creatinina quinasa sérica, la cual persiste a pesar de suspender el tratamiento con estatinas; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña con malestar o fiebre, o si los signos y síntomas musculares persisten luego de suspender el tratamiento con ZOCOR. El tratamiento con ZOCOR debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o se sospecha de miopatía. En la mayoría de los casos, al suspenderse inmediatamente el tratamiento, los síntomas musculares y el incremento de CK se resolvieron. Deben considerarse determinaciones periódicas de CK en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o cuya dosis se aumenta, pero este monitoreo no asegura la prevención de miopatía.

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 279 MESA DE ENTRADAS

Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina tenían complicaciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estrecha. El tratamiento con ZOCOR deberá interrumpirse si aumentan de manera efectiva los niveles de creatina fosfoquinasa, o si se sospecha o diagnostica miopatía. Se debe suspender de manera temporal el tratamiento con ZOCOR si algún paciente experimenta una enfermedad seria o grave que predispone al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis, por ejemplo, sepsis; hipotensión; cirugía mayor; trauma; trastornos electrolíticos, endócrinos o metabólicos graves; o epilepsia sin controlar.

Interacciones farmacológicas

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con los niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida. La simvastatina es metabolizada por la isoforma citocromo P450 3A4. Ciertos fármacos que inhiben esta vía metabólica pueden elevar los niveles plasmáticos de simvastatina y podrían aumentar el riesgo de miopatía. Estos incluyen **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, **los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, y antibiótico ketólido telitromicina, inhibidores de proteasa para HIV, boceprevir, telaprevir, el antidepresivo nefazodona o productos que contienen cobicistat o jugo de pomelo** (Ver ACCIÓN FARMACOLOGÍCA). La combinación de estos fármacos con simvastatina está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, se debe suspender la terapia con simvastatina durante el curso del tratamiento. (Ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Está contraindicado el uso concomitante de simvastatina con **gemfibrozilo, ciclosporina o danazol**. (Ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Los pacientes tratados concomitantemente con ácido fusídico y simvastatina pueden tener un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis. (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, OTRAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS; FARMACOCINETICA). No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En los pacientes en los que resulte esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se debe suspender la simvastatina durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando es necesario el uso prolongado de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de coadministración de simvastatina y ácido fusídico sólo debe ser considerada caso por caso, bajo estricta supervisión médica.

Se debe tener precaución al prescribir otros fibratos junto con la simvastatina, ya que estos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos, y el riesgo aumenta cuando se coadministran (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). Se informaron casos de miopatía, incluida la rabdomiólisis, con simvastatina coadministrada con colchicina, por lo que se debe tener precaución al prescribir simvastatina con colchicina (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

Los beneficios de la administración combinada de simvastatina con los siguientes fármacos se deben sopesar detenidamente contra los posibles riesgos de las combinaciones: otros fármacos hipolipemiantes (fibratos o lomitapida para pacientes con HeFH), amiodarona, dronedarona, verapamilo, diltiazem, amlodipina o ranolazina (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede conducir a aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un riesgo aumentado de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no ha sido estudiada; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contienen elbasvir o grazoprevir. (Ver INTERACCIONES FARMACOLOGICAS, Otras interacciones farmacológicas).

Se observaron casos de miopatía, incluida la rabdomiólisis, al coadministrar simvastatina con dosis de productos con niacina que modifican los lípidos (≥ 1 g/día de niacina) (INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Se observaron informes de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de HMG-CoA reductasa coadministrados con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquier agente puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administra solo. Debería considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento con ZOCOR temporalmente en pacientes que toman daptomicina (INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Las recomendaciones para prescribir agentes interactuantes se resumen en la Tabla 2 (Ver también POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 281 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2:
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS asociadas con un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones sobre la prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa VIH Boceprevir Telaprevir Nefazodona Productos que contienen Cobicistat Gemfibrozil Ciclosporina Danazol	Contraindicado con simvastatina
Niacina (≤1 g/día)	En el caso de pacientes chinos, no se recomienda con simvastatina
Verapamilo Diltiazem Dronedarona	No supere los 10 mg diarios de simvastatina
Amiodarona Amlodipina Ranolazina Elbasvir Grazoprevir	No supere los 20 mg diarios de simvastatina
Lomitapida	En el caso de los pacientes con HoFH, no supere los 20 mg diarios de simvastatina*
Daptomicina	No se recomienda con simvastatina
Jugo de pomelo	Evite el jugo de pomelo

* En el caso de los pacientes con HoFH que tomaron simvastatina 80 mg de manera crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin indicios de toxicidad muscular, no deben superar simvastatina 40 mg cuando tomen lomitapida.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas han ocurrido en aproximadamente el 1% de pacientes que recibieron simvastatina. Cuando el tratamiento fue interrumpido o discontinuado en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente cayeron lentamente a los niveles pre-tratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (Ver ESTUDIOS CLÍNICOS), 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

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

simvastatina y placebo (14 (0,7%) vs.12 (0,6%)). Las transaminasas elevadas provocaron la discontinuación del tratamiento en 8 pacientes del grupo simvastatina (n=2.221) y en 5 del grupo placebo (n=2.223). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con pruebas basales de función hepática normales al inicio, solamente 8 (0,4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las pruebas de función hepática a más de 3 veces el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5,4 años (mediana de seguimiento) del estudio. Dentro de estos 8 pacientes, 5 desarrollaron inicialmente estas anormalidades en el primer año. 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 en 1.105 pacientes, la incidencia a los 12 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas sin considerar la relación con el medicamento fue de 0,9% y de 2.1% con las dosis de 40 y 80 mg, respectivamente. Ningún paciente desarrolló anomalías persistentes de la función hepática tras los primeros 6 meses de tratamiento con una dosis determinada.

Se recomienda que se realicen pruebas de la función hepática antes de que se inicie el tratamiento y posteriormente cuando sea clínicamente indicado. Ha habido raros reportes de postcomercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo la simvastatina. Si durante el tratamiento con ZOCOR llegase a ocurrir lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, rápidamente interrumpir la terapia con ZOCOR. Si no se encuentra una etiología alternativa, no restituya la terapia con ZOCOR. Se debe tener en cuenta que la alanina aminotransferasa puede provenir del músculo, por lo que un aumento de la alanina aminotransferasa con creatinina quinasa puede ser indicio de miopatía (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El medicamento debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o elevaciones inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de simvastatina.

Se notificaron elevaciones moderadas (menos de 3 veces el LSN) de las transaminasas séricas después del tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio del tratamiento, en general fueron transitorios y no estuvieron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir la medicación.

FUNCIÓN ENDÓCRINA

Se informaron aumentos de HbA1c y de los niveles de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluido ZOCOR.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Varios mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los fármacos o los productos a base de hierbas que inhiben ciertas enzimas (por ejemplo, CYP3A4) y/o las vías del transportador (por ejemplo, OATP1B) podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida, y aumentar el riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los fármacos administrados de manera concomitante para obtener más información sobre las interacciones potenciales con la simvastatina y/o las alteraciones potenciales de enzimas o transportadores y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

FOLIO 282 MESA DE ENTRADAS

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

Inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina o danazol

Inhibidores potentes de CYP3A4: La simvastatina, como muchos otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, es un sustrato de CYP3A4. La simvastatina es metabolizada por CYP3A4, pero no tiene actividad inhibidora de CYP3A4; por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por CYP3A4.

Los niveles plasmáticos elevados de la actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, especialmente con dosis más altas de simvastatina. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y ACCIÓN FARMACOLOGÍCA) Está contraindicada la administración concomitante de los fármacos marcados con un efecto inhibidor potente en CYP3A4 (Ver CONTRAINDICACIONES). Si no se puede evitar el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina, se debe suspender la terapia con simvastatina durante el tratamiento.

Ciclosporina o danazol: El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, aumenta con la administración concomitante de ciclosporina o danazol. Por lo tanto, está contraindicada la administración concomitante de estos fármacos (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Y ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

Fármacos hipolipemiantes que pueden causar miopatía cuando se administran solos

Gemfibrozil: Contraindicado con simvastatina (Ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros fibratos: Se debe tener precaución al prescribirlos con simvastatina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Amiodarona, dronedarona, ranolazina o bloqueantes de los canales de calcio

El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, aumenta con la administración concomitante de amiodarona, dronedarona, ranolazina o bloqueantes de los canales de calcio, como diltiazem, verapamilo o amlodipina (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y la Tabla 1 en ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP):

La simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de productos inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y a un mayor riesgo de miopatía. Al coadministrar simvastatina con un inhibidor de BCRP, podría ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, MIOPATÍA/RABDOMIÓLISIS; ACCIÓN FARMACOLOGÍCA , FARMACOCINÉTICA).

Niacina

Se observaron casos de miopatía/rabdomiólisis al coadministrar simvastatina con dosis de productos con niacina que modifican los lípidos (≥1 g/día de niacina). El riesgo de miopatía es mayor en pacientes chinos. En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) que incluía pacientes con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles de colesterol LDL bien controlados con una dosis de 40 mg/día de simvastatina con o sin 10 mg/día de ezetimibe, no hubo un beneficio incremental en los resultados

Alejandro Balonas
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

cardiovasculares con la adición de dosis de niacina que modifican los lípidos (>1 g/día). La coadministración de ZOCOR con dosis de niacina que modifican los lípidos (1 g/día) no se recomienda en pacientes chinos. Se desconoce si este riesgo se aplica a otros pacientes asiáticos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS)

Digoxina

En un estudio, la administración concomitante de digoxina con simvastatina produjo un leve aumento en las concentraciones de digoxina en el plasma. Los pacientes que toman digoxina se deben supervisar adecuadamente cuando se inicia el tratamiento con simvastatina (Ver ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

Anticoagulantes cumarínicos

En dos estudios clínicos, uno realizado en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, la dosis de simvastatina de 20 mg/día a 40 mg/día potenció de manera moderada el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como el cociente normalizado internacional (INR), aumentó desde el valor inicial de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios de voluntarios y pacientes, respectivamente. Con otras estatinas, se notificaron casos de sangrados clínicamente visibles y/o un aumento del tiempo de protrombina en algunos pacientes que tomaban anticoagulantes cumarínicos de manera concomitante. En esos pacientes, se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y con la frecuencia suficiente durante la terapia temprana para garantizar que no se produzca ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, se pueden controlar los tiempos de protrombina en los intervalos. Esto generalmente se recomienda en pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se suspende la dosis de simvastatina, se debe repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no estuvo relacionado con sangrados o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no tomaban anticoagulantes.

Colchicina

Se informaron casos de miopatía, incluida la rabdomiólisis, con simvastatina coadministrada con colchicina, por lo que se debe tener precaución al prescribir simvastatina con colchicina.

Daptomicina

Puede aumentar el riesgo de miopatía/rabdomiólisis con la coadministración de inhibidores de HMG-CoA reductasa y daptomicina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, MIOPATÍA/RABDOMIÓLISIS).

ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

EMBARAZO

ZOCOR está contraindicado durante el embarazo.

Alejandro Balonas
Coordinador Técnico Administrativo
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 285 MESA DE ENTRADAS

ZOCOR está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los fármacos hipolipemiantes no proporcionan ningún beneficio durante el embarazo, porque el colesterol y sus derivados son necesarios para el desarrollo normal del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico y la suspensión de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo puede tener poco impacto en los resultados a largo plazo del tratamiento de hipercolesterolemia primaria.

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de ZOCOR durante el embarazo; sin embargo, en algunos casos se observaron anomalías congénitas en infantes expuestos a estatinas en el útero. Los estudios de reproducción animal de simvastatina realizados en ratas y conejos no mostraron indicios de teratogénesis. El colesterol sérico y los triglicéridos aumentan durante un embarazo normal, y el colesterol y sus derivados son esenciales para el desarrollo fetal. Debido a que las estatinas disminuyen la síntesis del colesterol y, posiblemente, la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, ZOCOR puede producir daño al feto cuando se administra en mujeres embarazadas. Si se utiliza ZOCOR durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante un tratamiento con este fármaco, se le debe informar a la paciente el riesgo potencial para el feto.

En raras ocasiones, se notificaron casos de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina u a otra estatina relacionada estructuralmente, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales no superaron las previstas en la población general. Sin embargo, en el estudio solo se pudo excluir un riesgo de 3 a 4 veces mayor de anomalías congénitas sobre la tasa de antecedentes. En el 89% de los casos, el tratamiento con el fármaco se inició antes del embarazo y se interrumpió durante el primer trimestre cuando se diagnosticó el embarazo.

La simvastatina no fue teratogénica en ratas o conejos con dosis (25 mg/kg/día y 10 mg/kg/día, respectivamente) que dieron como resultado una exposición 3 veces mayor que los seres humanos según una superficie de mg/m^2. Sin embargo, en estudios realizados con otra estatina relacionada estructuralmente, se observaron malformaciones esqueléticas en ratas y ratones.

Se les debe informar a las mujeres en edad fértil y que necesitan tratamiento con ZOCOR para un trastorno lipídico que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. En el caso de las mujeres que intentan concebir, se debería considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con ZOCOR. Si se produce un embarazo, se debe suspender el tratamiento con ZOCOR de inmediato.

MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido a que una cantidad pequeña de otro fármaco de esta clase se excreta en la leche materna y debido al potencial riesgo de reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que estén tomando Simvastatina no deberían amamantar a sus niños. Se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre (Ver CONTRAINDICACIONES).

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en adolescentes masculinos y adolescentes femeninos que han tenido su primera menstruación al menos un año antes. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas generalmente

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01874352-APN-DERM#ANMAT

similar al de los pacientes tratados con placebo. **Dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población.** En este limitado estudio controlado, no hubo un efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en adolescentes masculinos y femeninos, o algún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en las adolescentes. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN; REACCIONES ADVERSAS, ESTUDIOS CLÍNICOS). Las adolescentes femeninas deben ser aconsejadas sobre un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con simvastatina. (Ver CONTRAINDICACIONES; ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS). La simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años de edad, ni en adolescentes femeninas que no han tenido su primera menstruación.

USO GERIÁTRICO

De los 2423 pacientes que recibieron ZOCOR en los estudios clínicos de fase III y los 10 269 pacientes en el Heart Protection Study que recibieron ZOCOR, 363 (15%) y 5366 (52%), respectivamente tenían ≥65 años. En el estudio HPS, 615 (6%) tenían ≥75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no puede descartarse la mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada. Dado que la edad avanzada (≥65 años) es un factor de riesgo de miopatía, se debe prescribir ZOCOR con precaución en personas de edad avanzada. (Ver ACCIÓN FARMACOLOGÍCA)

Un estudio farmacocinético con simvastatina reveló que el nivel plasmático medio de la actividad de las estatinas era de aproximadamente un 45% mayor en pacientes de edad avanzada de 70 a 78 años, en comparación con los pacientes de 18 a 30 años. En el estudio 4S, 1021 (23%) de los 4444 pacientes tenían 65 años o más. La eficacia hipolipemiante fue al menos considerable en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes, y ZOCOR redujo de manera significativa la mortalidad total y por cardiopatía coronaria en pacientes de edad avanzada con antecedentes de cardiopatía coronaria. En el estudio HPS, el 52% de los pacientes eran de edad avanzada (4891 pacientes de 65 a 69 años y 5806 pacientes de 70 años o más). Las reducciones del riesgo relativo de muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no mortal, procedimientos de revascularización coronarios y no coronarios y accidente cerebrovascular fueron similares en los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes (VER ESTUDIOS CLÍNICOS). En el estudio HPS, entre los 32 145 pacientes que ingresaron al periodo de prueba activo, hubo 2 casos de miopatía/rabdomiólisis; los pacientes tenían 67 y 73 años. De los 7 casos de miopatía/rabdomiólisis entre los 10 269 pacientes asignados a la simvastatina, 4 tenían 65 años o más (al inicio), de los cuales uno tenía más de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes en ninguno de los estudios 4S o HPS.

Dado que la edad avanzada (≥65 años) es un factor de riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, se debe prescribir ZOCOR con precaución en personas de edad avanzada. En un ensayo clínico de pacientes tratados con dosis de 80 mg/día de simvastatina, los pacientes de ≥65 años de edad tenían un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, en comparación con los pacientes de <65 años de edad. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y ACCIÓN FARMACOLOGÍCA).

INSUFICIENCIA RENAL

Se debe tener precaución al administrar ZOCOR a pacientes con insuficiencia renal grave. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN)

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 287 MESA DE ENTRADAS

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

ZOCOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa que puede incluir aumentos persistentes sin explicación en los niveles de las transaminasas hepáticas (Ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

PACIENTES CHINOS

En un ensayo clínico, en el que los pacientes con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con 40 mg/día de simvastatina (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente el 0,05% en pacientes que no eran de origen chino (n= 7367) en comparación con el 0,24% de los pacientes chinos (n= 5468). La incidencia de miopatía en los pacientes chinos con una dosis de simvastatina de 40 mg/día o ezetimiba/simvastatina de 10 mg/día o 40 mg/dia coadministrada con 2 g/día de niacina de liberación prolongada fue del 1,24%.

Los pacientes chinos pueden tener un mayor riesgo de miopatía; supervise los pacientes de manera adecuada. No se recomienda la coadministración de ZOCOR con dosis de productos con niacina que modifican los lípidos (≤1 g/día de niacina) en pacientes chinos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 72 semanas, se les administró a los ratones dosis diarias de simvastatina de 25 mg/kg, 100 mg/kg y 400 mg/kg de peso corporal, lo que dio como resultado concentraciones plasmáticas medias del fármaco aproximadamente 1, 4 y 8 veces mayores que la concentración plasmática del fármaco en seres humanos, respectivamente, (como la actividad inhibidora total según AUC) después de una dosis oral de 80 mg. Los carcinomas hepáticos aumentaron de manera significativa en las hembras que recibieron dosis altas y los machos que recibieron dosis medias y altas, con una incidencia máxima del 90% en los machos. La incidencia de adenomas hepáticos aumentó de manera significativa en hembras que recibieron dosis medias y altas. El tratamiento con el fármaco también aumentó de manera significativa la incidencia de adenomas pulmonares en machos y hembras que recibieron dosis medias y altas. Los adenomas de la glándula de Harder (una glándula del ojo en roedores) fueron significativamente mayores en los ratones que recibieron dosis altas que en los controles. No se observaron indicios de un efecto tumorigénico con la dosis de 25 mg/kg/día.

En un estudio aparte de carcinogenicidad de 92 semanas realizado en ratones con dosis de hasta 25 mg/kg/día, no se observó ningún indicio de efecto tumorigénico (las concentraciones plasmáticas medias del fármaco fueron 1 vez mayores que en los seres humanos que recibieron simvastatina 80 mg, según lo medido por AUC).

En un estudio de dos años realizado en ratas con dosis de 25 mg/kg/día, hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas foliculares de tiroides en ratas hembra expuestas a aproximadamente niveles de simvastatina 11 veces más altos que en humanos que recibieron simvastatina 80 mg (según lo medido por AUC).

Un segundo estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratas con dosis de 50 mg/kg/día y 100 mg/kg/día produjo carcinomas y adenomas hepatocelulares (en ratas hembra con ambas dosis y en machos con la dosis de 100 mg/kg/día). Aumentaron los adenomas foliculares de tiroides en machos y hembras con ambas dosis y aumentaron los carcinomas foliculares de tiroides en las

Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

hembras con la dosis de 100 mg/kg/día. La mayor incidencia de neoplasias de tiroides parece ser consistente con los hallazgos de otras estatinas. Estos niveles de tratamiento representaron concentraciones plasmáticas del fármaco (AUC) de aproximadamente 7 y 15 veces (machos), y 22 y 25 veces (hembras) la exposición plasmática del fármaco en seres humanos después de una dosis diaria de 80 miligramos.

No se observó ningún indicio de mutagenicidad en una prueba de mutagenicidad microbiana (Ames) con o sin activación metabólica hepática en ratas o ratones. Además, no se observaron indicios de daño al material genético en un ensayo in vitro de elución alcalina con hepatocitos de ratas, un estudio de mutaciones directas en células de mamífero V-79, un estudio de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino o en un ensayo de aberración cromosómica in vivo en médula ósea de ratón.

Hubo una disminución de la fertilidad en las ratas macho tratadas con simvastatina durante 34 semanas con una dosis de 25 mg/kg de peso corporal (4 veces el nivel máximo de exposición humana, según AUC, en pacientes que reciben 80 mg/día); sin embargo, no se observó este efecto durante un estudio posterior de fertilidad en el que se administró simvastatina con el mismo nivel de dosis a ratas macho durante 11 semanas (todo el ciclo de espermatogénesis, incluida la maduración epididimaria). No se observaron cambios microscópicos en los testículos de las ratas en ninguno de los estudios. Con una dosis de 180 mg/kg/día, (que produce niveles de exposición 22 veces mayores que los de los seres humanos que toman 80 mg/día según la superficie, mg/m^2), se observó degeneración de los túbulos seminíferos (necrosis y pérdida de epitelio espermatogénico). En los perros, se observó atrofia testicular relacionada con el fármaco, disminución en la espermatogénesis, degeneración espermatocítica y formación de células gigantes con una dosis de 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana, según AUC, con una dosis de 80 mg/día). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Toxicología y/o farmacología animal

Toxicidad del SNC

Se observó degeneración del nervio óptico en perros clínicamente normales tratados con simvastatina durante 14 semanas con dosis de 180 mg/kg/día, una dosis que produjo concentraciones plasmáticas medias del fármaco unas 12 veces mayores que la concentración plasmática media del fármaco en seres humanos que toman 80 mg/día.

Un fármaco químicamente similar de esta clase también produjo degeneración del nervio óptico (degeneración walleriana de las fibras retinogeniculares) en perros clínicamente normales en una forma dependiente de la dosis a partir de 60 mg/kg/día, una dosis que produjo concentraciones plasmáticas medias del fármaco unas 30 veces mayores que la concentración plasmática media del fármaco en seres humanos que toman la dosis máxima recomendada (según lo medido por la actividad inhibidora total de enzimas). El mismo fármaco también produjo degeneración de vestíbulo coclear parecida a la walleriana y cromatólisis en las células ganglionares de la retina en perros tratados durante 14 semanas con una dosis de 180 mg/kg/día, que dio como resultado una concentración plasmática media del fármaco similar a la observada con la dosis de 60 mg/kg/día.

Se observaron lesiones vasculares del sistema nervioso central, caracterizada por un edema y hemorragia perivascular infiltración de células mononucleares de espacios perivasculares, depósitos perivasculares de fibrina y necrosis de vasos pequeños en perros tratados con simvastatina con una dosis de 360 mg/kg/día, la cual produjo concentraciones plasmáticas medias del fármaco unas

Alejandro Balonas
Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

14 veces mayores que las concentraciones plasmáticas medias del fármaco en seres humanos que toman 80 mg/día. Se observaron lesiones vasculares similares del sistema nervioso central con otros fármacos de esta clase.

Se observaron cataratas en ratas hembra después de dos años de tratamiento con dosis de 50 mg/kg/día y 100 mg/kg/día (22 y 25 veces el AUC humano con una dosis de 80 mg/día, respectivamente) y en perros después de tres meses con una dosis de 90 mg/kg/día (19 veces) y a los dos años con una dosis de 50 mg/kg/día (5 veces).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos en adultos

Reducciones del riesgo de episodios cardiovasculares y mortalidad por cardiopatía coronaria

En el estudio 4S, se evaluó el efecto del tratamiento con ZOCOR en la mortalidad total en 4444 pacientes con cardiopatía coronaria y un colesterol total inicial de 212 mg/dL a 309 mg/dL (5,5 mmol/L a 8,0 mmol/L). En este estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo, los pacientes fueron tratados con atención médica estándar, incluida la dieta, y con 20 mg/día a 40 mg/día de ZOCOR (n= 2221) o placebo (n= 2223) por una duración mediana de 5,4 años. Durante el estudio, el tratamiento con ZOCOR dio como resultado reducciones medias en el colesterol total, LDL y triglicéridos del 25%, 35% y 10%, respectivamente, y un aumento medio en el colesterol HDL del 8%. ZOCOR redujo de manera significativa el riesgo de mortalidad en un 30% (p= 0,0003, 182 muertes en el grupo de ZOCOR frente a 256 muertes en el grupo de placebo). El riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria se redujo de manera significativa en un 42% (p= 0,00001, 111 frente a 189 muertes). No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular. ZOCOR disminuyó de manera significativa el riesgo de tener episodios coronarios mayores (mortalidad por cardiopatía coronaria e infarto silencioso de miocardio no mortal verificado por un hospital) en un 34% (p<0,00001, 431 frente a 622 pacientes con uno o más episodios). El riesgo de sufrir un infarto de miocardio no mortal verificado por un hospital se redujo en un 37%. ZOCOR redujo de manera significativa el riesgo de someterse a procedimientos de revascularización miocárdica (un injerto de derivación de la arteria coronaria o una angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 37% (p<0,00001, 252 frente a 383 pacientes). ZOCOR redujo de manera significativa el riesgo de episodios cerebrovasculares mortales y no mortales (combinación del accidente cerebrovascular y el accidente isquémico transitorio) en un 28% (p= 0,033, 75 frente a 102 pacientes). ZOCOR redujo el riesgo de episodios coronarios mayores de manera similar en el rango de los niveles de colesterol total inicial y el colesterol LDL. No se pudo evaluar de manera adecuada el efecto de ZOCOR en la mortalidad de mujeres, debido a que se produjeron solo 53 muertes de mujeres. No obstante, ZOCOR redujo de manera significativa el riesgo de padecer episodios coronarios mayores en un 34% (60 frente a 91 mujeres con uno o más episodios). La aleatorización se calificó por angina solamente (el 21% de cada grupo de tratamiento) o un infarto de miocardio previo. Como se produjeron solo 57 muertes entre los pacientes con angina solamente en el periodo inicial, no se pudo evaluar adecuadamente el efecto de ZOCOR en la mortalidad en este subgrupo. Sin embargo, las tendencias en la reducción de la mortalidad coronaria, los episodios coronarios mayores y los procedimientos de revascularización fueron consistentes entre este grupo y la cohorte total del estudio. Además, ZOCOR dio como resultado disminuciones similares en el riesgo relativo de mortalidad total, mortalidad por cardiopatía coronaria y episodios coronarios mayores en pacientes de edad avanzada (≤65 años), en comparación con los pacientes más jóvenes.

Alejandro Balonas
Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DFRM#ANMAT

El Heart Protection Study (HPS) fue un estudio grande, multicéntrico, de doble enmascaramiento y controlado por placebo con una duración media de 5 años y realizado en 20 536 pacientes (10.269 con ZOCOR 40 mg y 10. 267 con placebo). Los pacientes fueron asignados al tratamiento con un método adaptativo de covariables que tuvo en cuenta la distribución de 10 características iniciales importantes de los pacientes que ya estaban inscriptos y redujo al mínimo la desigualdad de esas características en todos los grupos. Los pacientes que tenían una edad media de 64 años (rango de 40 a 80 años), eran el 97% de raza blanca y tenían un mayor riesgo de desarrollar un episodio coronario mayor debido a una cardiopatía coronaria (65%), diabetes (tipo 2, 26%; tipo 1, 3%), antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad cerebrovascular (16%), enfermedad vascular periférica (33%) o hipertensión en pacientes masculinos de 65 años (6%). Al inicio, 3421 pacientes (17%) tenían los niveles de colesterol LDL por debajo de los 100 mg/dL, de los cuales 953 (5%) tenían los niveles de colesterol LDL por debajo de los 80 mg/dL; 7068 pacientes (34%) tenían niveles entre 100 mg/dL y 130 mg/dL; y 10 047 pacientes (49%) tenían niveles mayores a 130 mg/dL.

Los resultados del HPS revelaron que una dosis de 40 mg/día de ZOCOR redujo de manera significativa la mortalidad total y por cardiopatía coronaria; infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular y procedimientos de revascularización (coronarios y no coronarios) (Ver Tabla 3).

Tabla 3:

Resumen de los resultados del estudio de protección cardíaca

Criterio de valoración	ZOCOR (N= 10 269) n (%) *	Placebo (N= 10 267) n (%) *	Reducción de los riesgos (%) (IC del 95%)	Valor de p
Primarios				
Mortalidad	1328 (12,9)	1507 (14,7)	13 (6-19)	p= 0,0003
Mortalidad por cardiopatía coronaria	587 (5,7)	707 (6,9)	18 (8-26)	p= 0,0005
Secundarios				
Infarto de miocardio no mortal	357 (3,5)	574 (5,6)	38 (30-46)	p<0,0001
Accidente cerebrovascular	444 (4,3)	585 (5,7)	25 (15-34)	p<0,0001
Terciario				
Revascularización coronaria	513 (5)	725 (7,1)	30 (22-38)	p<0,0001
Revascularización periférica y no coronaria	450 (4,4)	532 (5,2)	16 (5-26)	p= 0,006

* n= cantidad de pacientes con el episodio indicado

Se definieron dos criterios de evaluación para tener suficientes episodios a fin de evaluar las reducciones del riesgo relativo en una variedad de características basales (Ver Figura 1). Una combinación de episodios coronarios mayores estaba compuesta de mortalidad por cardiopatía coronaria e infarto de miocardio no mortal (analizado por el transcurso del tiempo hasta el primer episodio; 898 pacientes tratados con ZOCOR tuvieron episodios y 1212 pacientes tratados con placebo tuvieron episodios). Una combinación de episodios vasculares mayores estaba compuesta de episodios coronarios mayores, accidente cerebrovascular y procedimientos de revascularización, incluidos los procedimientos coronarios, periféricos y no coronarios (analizado por el transcurso del tiempo hasta el primer episodio; 2033 pacientes tratados con ZOCOR tuvieron episodios y 2585 pacientes tratados con placebo tuvieron episodios). Se

Alejandro Balonas
Farmacéutico - Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

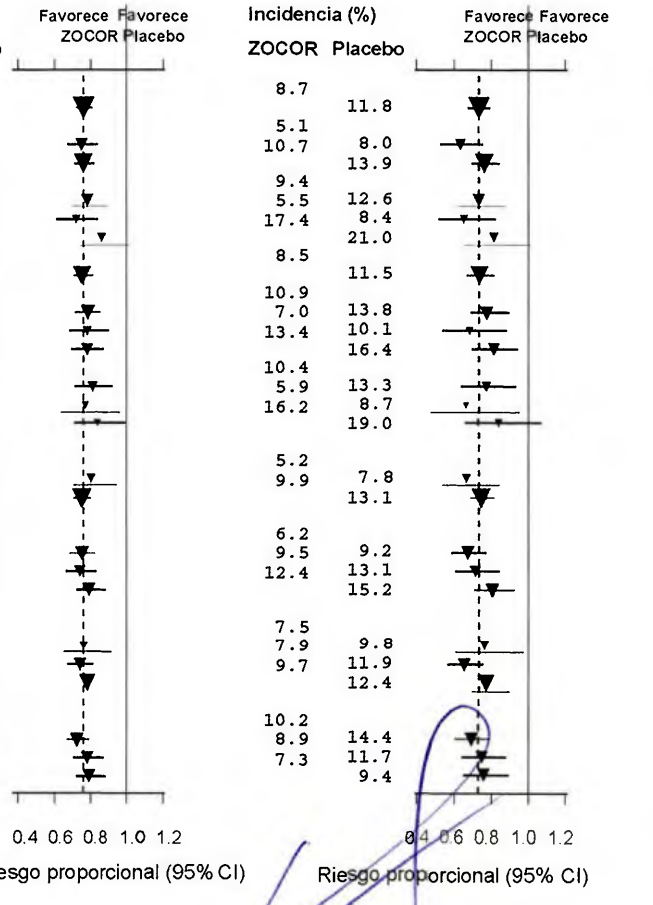
IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

observaron reducciones significativas en el riesgo relativo para ambos criterios de valoración combinados (27% para los episodios coronarios mayores y 24% para los episodios vasculares mayores, p<0,0001). El tratamiento con ZOCOR disminuyó de manera significativa el riesgo relativo de todos los componentes de los criterios de valoración combinados. Las reducciones del riesgo producidas por ZOCOR en los eventos coronarios mayores y los eventos vasculares mayores fueron evidentes y consistentes, independientemente de los antecedentes relacionados con enfermedades vasculares al inicio del estudio (es decir, cardiopatía coronaria solamente; o enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes o hipertensión en tratamiento, con o sin cardiopatía coronaria), género, edad, niveles de creatinina hasta el límite inicial de 2,3 mg/dL, niveles iniciales de colesterol LDL, HDL, apolipoproteína B y A-1, medicación cardiovascular concomitante basal (es decir, aspirina, betabloqueantes o antagonistas del calcio), tabaquismo, consumo de alcohol u obesidad. Los diabéticos mostraron reducciones del riesgo de episodios coronarios mayores y episodios vasculares mayores por el tratamiento con ZOCOR, independientemente de los niveles iniciales de HbA1c u obesidad con los mayores efectos observados en diabéticos sin cardiopatía coronaria.

Figura 1

Efectos del tratamiento con ZOCOR en eventos vasculares mayores y eventos coronarios mayores en el HPS.

Características Basales	N	Eventos Vasculares Mayores: Incidencia (%) ZOCOR	Eventos Vasculares Mayores: Incidencia (%) Placebo	Eventos Coronarios Mayores: Incidencia (%) ZOCOR	Eventos Coronarios Mayores: Incidencia (%) Placebo
Pacientes Totales	20,536	19.8	25.2	8.7	11.8
Sin Cardiopatía coronaria	7,150	16.1	20.8	5.1	8.0
Con Cardiopatía coronaria	13,386	21.8	27.5	10.7	13.9
Diabetes Mellitus	5,963	20.2	25.1	9.4	12.6
Sin Cardiopatía coronaria	3,982	13.8	18.6	5.5	8.4
Con Cardiopatía coronaria	1,981	33.4	37.8	17.4	21.0
Sin Diabetes Mellitus	14,573	19.6	25.2	8.5	11.5
Enfermedad Vascular Periférica	6,748	26.4	32.7	10.9	13.8
Sin Cardiopatía coronaria	2,701	24.7	30.5	7.0	10.1
Con Cardiopatía coronaria	4,047	27.6	34.3	13.4	16.4
Enfermedad Cerebrovascular	3,280	24.7	29.8	10.4	13.3
Sin Cardiopatía coronaria	1,820	18.7	23.6	5.9	8.7
Con Cardiopatía coronaria	1,460	32.4	37.4	16.2	19.0
Género					
Femenino	5,082	14.4	17.7	5.2	7.8
Masculino	15,454	21.6	27.6	9.9	13.1
Edad					
≥ 40 a <65	9,839	16.9	22.1	6.2	9.2
≥ 65 a <70	4,891	20.9	27.2	9.5	13.1
≥ 70	5,806	23.6	28.7	12.4	15.2
Colesterol-LDL (mg/dl)					
<100	3,421	16.4	21.0	7.5	9.8
≥100 a <130	7,068	18.9	24.7	7.9	11.9
≥130	10,047	21.6	26.9	9.7	12.4
Colesterol-HDL (mg/dl)					
<35	7,176	22.6	29.9	10.2	14.4
≥35 a <43	5,666	20.0	25.1	8.9	11.7
≥43	7,694	17.0	20.9	7.3	9.4



Alejandro Balonas
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 292 MESA DE ENTRADAS

N= cantidad de pacientes en cada subgrupo. Los triángulos invertidos son las estimaciones puntuales del riesgo relativo, y los intervalos de confianza del 95% están representados con una línea. El área del triángulo es proporcional a la cantidad de pacientes con eventos vasculares mayores o eventos coronarios mayores en el subgrupo en relación con los eventos vasculares mayores o eventos coronarios mayores, respectivamente, en toda la población del estudio. La línea continua vertical representa un riesgo relativo de uno. La línea discontinua vertical representa la estimación puntual del riesgo relativo en toda la población del estudio.

Estudios angiográficos

En el estudio Multicenter Anti-Atheroma Study, se evaluó el efecto de la simvastatina en la ateroesclerosis mediante la angiografía coronaria cuantitativa en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria. En este estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado, los pacientes fueron tratados con 20 mg/día de simvastatina o placebo. Se evaluaron los angiogramas al inicio del estudio, a los dos y a los cuatro años. Los criterios de valoración coprincipales fueron el cambio medio por paciente en los diámetros mínimo y medio del lumen, lo que indica enfermedad focal y difundida, respectivamente. ZOCOR disminuyó de manera significativa la progresión de las lesiones según lo medido en el angiograma del Año 4 por ambos parámetros, así como el cambio en el porcentaje del diámetro de la estenosis. Además, la simvastatina redujo de manera significativa la proporción de pacientes con lesiones nuevas y con oclusiones totales nuevas.

Modificaciones de los perfiles lipídicos

Hiperlipidemia primaria (tipo IIa y IIb de Fredrickson)

ZOCOR demostró ser efectivo en la reducción del colesterol total y LDL en la hiperlipidemia de tipo no familiar y familiar heterocigótica y en la hiperlipidemia mixta. La respuesta máxima o casi máxima generalmente se logra en un plazo de 4 a 6 semanas y se mantiene durante la terapia crónica. ZOCOR redujo de manera significativa el colesterol total, el colesterol LDL, el cociente de colesterol total/HDL y el cociente de colesterol LDL/HDL. ZOCOR también disminuyó los triglicéridos y aumentó el colesterol HDL (Ver Tabla 4).

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

MSD

Tabla 4:

Respuesta media en pacientes con hiperlipidemia primaria e hiperlipidemia (mixta) combinada (cambio porcentual medio desde el valor inicial después de 6 a 24 semanas)

TRATAMIENTO	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	TG*
Estudio comparativo de dosis bajas † (Cambio porcentual medio a la semana 6)					
ZOCOR 5 mg por la tarde	109	-19	-26	10	-12
ZOCOR 10 mg por la tarde	110	-23	-30	12	-15
Scandinavian Simvastatin Survival Study ‡ (Cambio porcentual medio a la semana 6) Placebo	2223	-1	-1	0	-2
ZOCOR 20 mg por la tarde	2221	-28	-38	8	-19
Estudio comparativo de dosis superiores § (Cambio porcentual medio promediado en las semanas 18 y 24)					
ZOCOR 40 mg por la tarde	433	-31	-41	9	-18
ZOCOR 80 mg por la tarde ¶	664	-36	-47	8	-24
Estudio multicéntrico de hiperlipidemia combinada # (Cambio porcentual medio en la semana 6)					
Placebo	125	1	2	3	-4
ZOCOR 40 mg por la tarde	123	-25	-29	13	-28
ZOCOR 80 mg por la tarde	124	-31	-36	16	-33

* cambio porcentual medio

† valor inicial medio del colesterol LDL 244 mg/dL y valor inicial medio de los triglicéridos168 mg/dL

‡ valor inicial medio del colesterol LDL 188 mg/dL y valor inicial medio de los triglicéridos 128 mg/dL

§ valor inicial medio del colesterol LDL 226 mg/dL y valor inicial medio de los triglicéridos 156 mg/dL

¶ Reducción media del 21% y 36% en los triglicéridos en pacientes con ≤200 mg/dL y >200 mg/dL de triglicéridos, respectivamente. Los pacientes con >350 mg/dL de triglicéridos fueron excluidos

valor inicial medio del colesterol LDL 156 mg/dL y valor inicial medio de los triglicéridos 391 mg/dL

Hipertrigliceridemia (tipo IV de Fredrickson)

En la Tabla 5, se muestran los resultados de un análisis de subgrupo de 74 pacientes con hiperlipidemia de tipo IV de un estudio de doble enmascaramiento, controlado por placebo, cruzado de 3 periodos, realizado en 130 pacientes.

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 794 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5:

Efectos hipolipemiantes de seis semanas de simvastatina en hiperlipidemia de tipo IV

Cambio porcentual medio (percentil 25 y 75) desde el valor inicial

TRATAMIENTO	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	TG	Colesterol VLDL	Colesterol no HDL
Placebo	74	+2 (-7; +7)	+1 (-8; +14)	+3 (-3; +10)	-9 (-25; +13)	-7 (-25; +11)	+1 (-9; +8)
ZOCOR 40 mg/día	74	-25 (-34; -19)	-28 (-40; -17)	+11 (+5; +23)	-29 (-43; -16)	-37 (-54; -23)	-32 (-42; -23)
ZOCOR 80 mg/día	74	-32 (-38; -24)	-37 (-46; -26)	+15 (+5; +23)	-34 (-45; -18)	-41 (-57; -28)	-38 (-49; -32)

* Los valores iniciales medios (mg/dL) para los pacientes de este estudio fueron: colesterol total= 254, colesterol LDL= 135, colesterol HDL= 36, triglicéridos= 404, colesterol VLDL= 83 y colesterol no HDL= 215.

Disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson)

En la Tabla 6, se presentan los resultados de un análisis de subgrupo en 7 pacientes con hiperlipidemia de tipo III (disbetalipoproteinemia) (Apo E2/2) (Colesterol VLDL/TG >0,25) de un estudio de doble enmascaramiento, controlado por placebo, cruzado de 3 periodos, realizado en 130 pacientes.

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884353-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 295 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6:

Efectos hipolipemiantes de seis semanas de simvastatina en hiperlipidemia de tipo III

Cambio porcentual medio (mín., máx.) desde el valor inicial*

TRATAMIENTO	N	Colesterol total	Colesterol LDL + IDL	Colesterol HDL	TG	Colesterol VLDL + IDL	Colesterol no HDL
Placebo	7	-8 (-24; +34)	-8 (-27; +23)	-2 (-21; +16)	+4 (-22; +90)	-4 (-28; +78)	-8 (-26; -39)
ZOCOR 40 mg/día	7	-50 (-66; -39)	-50 (-60; -31)	+7 (-8; +23)	-41 (-74; -16)	-58 (-90; -37)	-57 (-72; -44)
ZOCOR 80 mg/día	7	-52 (-55; -41)	-51 (-57; -28)	+7 (-5; +29)	-38 (-58; +2)	-60 (-72; -39)	-59 (-61; -46)

* Los valores iniciales medios (mg/dL) fueron: colesterol total= 324, colesterol LDL= 121, colesterol HDL= 31, triglicéridos= 411, colesterol VLDL= 170 y colesterol no HDL= 291.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

En un estudio clínico controlado, 12 pacientes de 15 a 39 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigota recibieron 40 mg/día de simvastatina en una dosis única o en 3 dosis divididas, o 80 mg/día en 3 dosis divididas. En 11 pacientes con reducciones en el colesterol LDL, los cambios medios del colesterol LDL para las dosis de 40 mg y 80 mg fueron del 14% (rango del 8% al 23%, mediana del 12%) y el 30% (rango del 14% al 46%, mediana del 29%), respectivamente. Un paciente tuvo un aumento del 15% en el colesterol LDL. Otro paciente con una pérdida de la función receptora de colesterol LDL tuvo una reducción del colesterol LDL del 41% con la dosis de 80 mg.

Función endócrina

En los estudios clínicos, la simvastatina no afectó la reserva suprarrenal ni redujo de manera significativa la concentración basal de cortisol en plasma. Se observaron pequeñas reducciones del valor inicial en la testosterona en plasma basal en los hombres en estudios clínicos con simvastatina; un efecto que también se observó con otras estatinas y la colestiramina secuestrante de ácidos biliares. No hubo ningún efecto en los niveles plasmáticos de gonadotropina. En un estudio controlado por placebo de 12 semanas, no se observó un efecto significativo de simvastatina 80 mg en la respuesta de testosterona en plasma a la gonadotropina coriónica humana. En otro estudio de 24 semanas, la dosis de 20 mg a 40 mg de simvastatina no tuvo ningún efecto detectable en la espermatogénesis. En el estudio 4S, en el que 4444 pacientes fueron aleatorizados para recibir 20 mg/día a 40 mg/día de simvastatina o placebo durante una duración mediana de 5,4 años, la incidencia de las reacciones adversas sexuales masculinas en los dos grupos de tratamiento no fue significativamente diferente. Debido a estos factores, no es probable que los pequeños cambios en la testosterona del plasma sean clínicamente significativos. Se desconocen los efectos, si los hubiera, en el eje pituitario-gonadal de mujeres premenopáusicas.

Estudios clínicos en adolescentes

En un estudio de doble enmascaramiento controlado por placebo, 175 pacientes (99 adolescentes varones y 76 niñas adolescentes que ya tuvieron su primera menstruación) de 10 a 17 años de edad (edad media de 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884952-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 296 MESA DE ENTRADAS

heterocigota (HeFH) fueron aleatorizados para recibir simvastatina (n= 106) o placebo (n=67) durante 24 semanas (estudio base). La inclusión en el estudio requería un nivel inicial de colesterol LDL entre 160 mg/dL y 400 mg/dL y al menos un progenitor con un nivel de colesterol LDL de >189 mg/dL. La dosificación de simvastatina (una vez al día por la tarde) fue de 10 mg para las primeras 8 semanas, 20 mg para las segundas 8 semanas y 40 mg posteriormente. En la extensión de 24 semanas, 144 pacientes eligieron continuar el tratamiento con simvastatina 40 mg o placebo.

ZOCOR redujo de manera significativa los niveles del colesterol total, LDL y Apo B (Ver Tabla 7). Los resultados de la extensión a las 48 semanas fueron similares a los que se observaron en el estudio base.

Tabla 7:

Efectos hipolipemiantes de la simvastatina en pacientes adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (cambio porcentual medio desde el valor inicial)

Dosificación	Duración	N		Colesterol Total	LDL	HDL	TG*	Apo B
Placebo	24 semanas	67	Cambio porcentual desde el valor inicial (IC del 95%)	1,6 (-2,2; 5,3)	1,1 (-3,4; 5,5)	3,6 (-0,7; 8,0)	-3,2 (-11,8; 5,4)	-0,5 (-4,7; 3,6)
			Valor inicial medio, mg/dL (DE)	278,6 (51,8)	211,9 (49,0)	46,9 (11,9)	90,0 (50,7)	186,3 (38,1)
ZOCOR	24 semanas	106	Cambio porcentual desde el valor inicial (IC del 95%)	-26,5 (-29,6; -23,3)	-36,8 (-40,5; -33,0)	8,3 (4,6; 11,9)	-7,9 (-15,8; 0,0)	-32,4 (-35,9; -29,0)
			Valor inicial medio, mg/dL (DE)	270,2 (44,0)	203,8 (41,5)	47,7 (9,0)	78,3 (46,0)	179,9 (33,8)

*mediana del cambio porcentual

Después de 24 semanas de tratamiento, el valor medio alcanzado del colesterol LDL fue de 124,9 mg/dL (rango: de 64,0 mg/dL a 289,0 mg/dL) en el grupo de ZOCOR 40 mg en comparación con 207,8 mg/dL (rango: de 128,0 mg/dL a 334,0 mg/dL) en el grupo de placebo.

No se estudió la seguridad y la eficacia de las dosis superiores a 40 mg diarios en niños con HeFH. No se determinó la eficacia a largo plazo del tratamiento con simvastatina en la niñez para reducir la morbilidad y mortalidad en edad adulta.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En los estudios clínicos controlados antes de la comercialización y sus extensiones abiertas (2423 pacientes con una duración mediana de seguimiento de aproximadamente 18 meses), el 1,4% de los pacientes fueron suspendidos por las reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron los trastornos gastrointestinales (0,5%), mialgia (0,1%) y artralgia (0,1%). Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (incidencia de ≥ 5%) en los ensayos clínicos controlados con simvastatina fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (9,0%), dolor de cabeza (7,4%), dolor abdominal (7,3%), estreñimiento (6,6%) y náusea (5,4%).

Scandinavian Simvastatin Survival Study

En el estudio 4S que incluyó 4444 pacientes (con un rango de edad de 35 a 71 años, 19% mujeres, 100% de raza blanca) tratados con 20 mg/día o 40 mg/día de ZOCOR (n=2221) o placebo (n=2223) durante una mediana de 5,4 años, se notificaron reacciones adversas en ≥2% de los pacientes y a una proporción mayor que con placebo que se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8:

Reacciones adversas notificadas independientemente de la causalidad por ≥2% de los pacientes tratados con ZOCOR y en mayor proporción que con placebo en el estudio 4S

	ZOCOR (N= 2221) %	Placebo (N= 2223) %
Organismo en general		
Edema/hinchazón	2,7	2,3
Dolor abdominal	5,9	5,8
Trastornos del sistema cardiovascular		
Fibrilación auricular	*5,7*	*5,1*
Trastornos del sistema digestivo		
Estreñimiento	2,2	1,6
Gastritis	4,9	3,9
Trastornos endocrinos		
Diabetes mellitus	4,2	3,6
Trastornos musculoesqueléticos		
Mialgia	3,7	3,2
Trastornos psiquiátricos/del sistema nervioso:		
Dolor de cabeza	2,5	2,1
Insomnio	4,0	3,8
Vértigo	4,5	4,2
Trastornos del sistema respiratorio		
Bronquitis	6,6	6,3
Sinusitis	2,3	1,8
Trastornos de la piel/apéndices de piel		
Eczema	*4,5*	*3,0*
Trastornos del sistema urogenital		
Infección tracto urinario	*3,2*	*3,1*

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 208 MESA DE ENTRADAS

Estudio de protección cardíaca

En el estudio Heart Protection Study (HPS), que incluyó 20 536 pacientes (con un rango de edad de 40 a 80 años, 25% mujeres, 97% de raza blanca, 3% otras razas) tratados con 40 mg/día de ZOCOR (n= 10 269) o placebo (n= 10 267) durante una media de 5 años, solo se registraron reacciones adversas graves y suspensiones por cualquier reacción adversa. Las tasas de suspensión debido a reacciones adversas fueron del 4,8% en pacientes tratados con ZOCOR en comparación con el 5,1% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de <0,1% en los pacientes tratados con ZOCOR.

Otros estudios clínicos

En un ensayo clínico en el que 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con ZOCOR (mediana de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía (definida como dolor o debilidad muscular sin explicación con una creatinina quinasa sérica >10 veces el límite superior normal (LSN)) en pacientes que recibieron una dosis de 80 mg/día fue de aproximadamente un 0,9% en comparación con el 0,02% en el caso de los pacientes que recibieron una dosis de 20 mg/día. La incidencia de rabdomiólisis (definida como miopatía con una creatinina quinasa >40 veces el LSN) en pacientes que recibieron una dosis de 80 mg/día fue de aproximadamente un 0,4% en comparación con el 0% en el caso de los pacientes que recibieron una dosis de 20 mg/día. La incidencia de miopatía incluyendo rabdomiólisis fue la mayor durante el primer año y luego disminuyó considerablemente durante los años siguientes del tratamiento. En este ensayo, los pacientes fueron supervisados cuidadosamente, y se excluyeron algunos medicamentos interactuantes.

Otras reacciones adversas que se notificaron en los ensayos clínicos fueron: diarrea, sarpullido, dispepsia, flatulencias y astenia.

Pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos notorios y persistentes de las transaminasas hepáticas (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). También se notificaron aumentos de la fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa. Aproximadamente un 5% de los pacientes mostraron un aumento de los niveles de creatinina quinasa de 3 veces o más el valor normal en una o más ocasiones. Esto se atribuyó a la fracción no cardíaca de creatinina quinasa. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

En un estudio controlado de 48 semanas en adolescentes varones y niñas con al menos 1 año después de la menarquía, de 10 a 17 años de edad (43,4% mujeres, 97,7% de raza blanca, 1,7% hispanos, 0,6% multirracial) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n= 175), tratados con placebo o ZOCOR (10 mg o 40 mg diarios), las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos fueron: infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, dolor abdominal y náusea (Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS Y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Experiencia poscomercialización

Como las reacciones que aparecen a continuación se informan de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible calcular la frecuencia de manera confiable ni se puede establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron durante la administración de simvastatina posterior a la aprobación: prurito, alopecia, cambios en la piel (p. ej., nódulos, decoloración, sequedad de la piel o las membranas mucosas, cambios

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

en el cabello/uñas), mareo, calambres musculares, mialgia, pancreatitis, parestesia, neuropatía periférica, vómitos, anemia, disfunción eréctil, enfermedad pulmonar intersticial, rabdomiólisis, hepatitis/ictericia, insuficiencia hepática mortal y no mortal, y depresión.

En raras ocasiones se notificaron casos de miopatía necrotizante inmunomediada relacionada con la administración de estatinas (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se informó un síndrome de hipersensibilidad aparente que incluyó algunas de las siguientes características: anafilaxia, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, purpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positiva, aumento de la tasa de sedimentación eritrocítica, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, rubefacción, malestar general, disnea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluido el síndrome de Stevens-Johnson.

En raras ocasiones poscomercialización, se notificaron casos de trastornos cognitivos (p. ej. pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) relacionados con la administración de estatinas. Se notificaron estos problemas cognitivos con todas las estatinas. Los casos generalmente no son graves y son reversibles tras la suspensión de las estatinas, con tiempos variables para la aparición de los síntomas (de 1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

Se observó una mortalidad significativa en los ratones después de una dosis única oral de 9 g/m^2. No hubo indicios de mortalidad en ratas o perros tratados con dosis de 30 g/m^2 y 100 g/m^2, respectivamente. No se observaron síntomas diagnósticos en los roedores. Con estas dosis, los únicos síntomas observados en los perros fueron emesis y heces mucoides.

Se han informado algunos casos de sobredosificación con ZOCOR; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Se deben tomar medidas de apoyo en el caso de una sobredosificación. Se desconoce en la actualidad la dializabilidad de la simvastatina y sus metabolitos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

ZOCOR 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg:

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

MSD

A.N.M.A.T. FOLIO 300 MESA DE ENTRADAS

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60 y 500* comprimidos recubiertos.

*Para uso exclusivo hospitalario.

ZOCOR 80 mg: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar por debajo de los 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 39.132

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Ltd.** Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington – INGLATERRA.

INDUSTRIA INGLESA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. **www.msd.com.ar**

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: .....

MK0733-ARG-2019-019129

uspi-mk0733-t-1802r0661903r067

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01884352-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Enero de 2020

Referencia: 2877-18-0 PROSPECTO prod. ZOCOR.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 12:36:00 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 12:35:48 -03:00

PROYECTO PROSPECTO

MSD

FOLIO 361 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZOCOR®

Simvastatina 5,10, 20, 40 y 80 mg

Comprimidos Recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Por favor lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a tomar su medicamento aunque le hayan dado una nueva receta. Es posible que parte de la información del prospecto previo haya cambiado.

Recuerde que su médico le ha recetado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

¿Qué es ZOCOR?

ZOCOR (simvastatina) es un comprimido recubierto que contiene 5,10, 20, 40, u 80 mg de simvastatina como componente activo.

Además, ZOCOR contiene los siguientes componentes inactivos:

5 mg: Butilhidroxianisol; Ácido Ascórbico; Ácido Cítrico monohidrato; Celulosa Microcristalina; Almidón Pregelatinizado; Estearato de Magnesio; Lactosa; Hidroxipropilmetilcelulosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Talco; Óxido férrico amarillo; c.s.

10 mg: Butilhidroxianisol; Ácido Ascórbico; Ácido Cítrico monohidrato; Celulosa Microcristalina; Almidón Pregelatinizado; Estearato de Magnesio; Lactosa; Hidroxipropilmetilcelulosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Talco; Óxido férrico amarillo; Óxido férrico rojo, c.s.

20 mg: Butilhidroxianisol; Ácido Ascórbico; Ácido Cítrico monohidrato; Celulosa Microcristalina; Almidón Pregelatinizado; Estearato de Magnesio; Lactosa; Hidroxipropilmetilcelulosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Talco; Óxido férrico amarillo; Óxido férrico rojo, c.s.

40 mg: Butilhidroxianisol; Ácido Ascórbico; Ácido Cítrico monohidrato; Celulosa Microcristalina; Almidón Pregelatinizado; Estearato de Magnesio; Lactosa; Hidroxipropilmetilcelulosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Talco; Óxido férrico rojo, c.s.

80 mg: Butilhidroxianisol; Ácido Ascórbico; Ácido Cítrico monohidrato; Celulosa Microcristalina; Almidón Pregelatinizado; Estearato de Magnesio; Lactosa; Hidroxipropilmetilcelulosa; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Talco; Óxido férrico rojo, c.s.

ZOCOR 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg se encuentra disponible en envases por 10, 15, 20, 30, 60 y 500* comprimidos recubiertos.

*Para uso exclusivo hospitalario.

ZOCOR 80 mg se encuentra disponible en envases por 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos

ZOCOR reduce el nivel de colesterol LDL (malo) y las sustancias grasas denominadas triglicéridos en su sangre, y eleva el colesterol HDL (bueno). Es un miembro de la clase de medicamentos denominada inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA).

¿Por qué mi médico me recetó ZOCOR?

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884520-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T.
FOLIO
302
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO PROSPECTO

MSD

Su médico le recetó ZOCOR para reducir los riesgos de salud asociados con la enfermedad coronaria (EC).

Si Ud. tiene EC, diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular, u otra enfermedad vascular (independientemente de la cantidad de colesterol en su sangre), ZOCOR:

- puede prolongar su vida reduciendo el riesgo de infarto o de accidente cerebrovascular.
- reduce la necesidad de una cirugía para incrementar el flujo sanguíneo a las piernas y órganos importantes tales como el corazón.
- reduce la necesidad de internaciones hospitalarias por dolor de pecho (denominado angina).

ZOCOR reduce la cantidad de colesterol en la sangre. El colesterol puede causar enfermedad coronaria al bloquear los vasos sanguíneos que transportan oxígeno y nutrientes al corazón. Tal bloqueo o endurecimiento de las arterias se denomina aterosclerosis. La aterosclerosis puede conducir a dolor de pecho (denominado angina) y a infarto. ZOCOR también hace más lenta la progresión de la aterosclerosis, y reduce el desarrollo de nueva aterosclerosis.

El colesterol elevado es el resultado de factores diversos, incluyendo consumir alimentos con alto contenido de grasas saturadas, ciertas enfermedades o afecciones genéticas, y falta de ejercicio. La reducción del colesterol alto puede ayudarlo a reducir su probabilidad de presentar enfermedad coronaria (EC).

La enfermedad coronaria puede tener diversas causas. Su probabilidad de sufrir EC puede verse incrementada por varios factores, los cuales incluyen:

- colesterol alto,
- presión sanguínea elevada,
- tabaquismo,
- diabetes,
- exceso de peso,
- antecedentes familiares de enfermedad coronaria (EC),
- sexo masculino, y
- posmenopausia.

Ud. puede ayudar a controlar las primeras cinco causas de la enfermedad coronaria.

¿Qué puede hacer para ayudar a estar sano y reducir su probabilidad de enfermedad coronaria?

- **Deje de fumar:** el tabaquismo aumenta su probabilidad de sufrir un infarto.
- **Ejercicio:** puede elevar sus niveles de colesterol "bueno" y reducir su probabilidad de sufrir enfermedad coronaria. Consulte a su médico antes de comenzar a hacer ejercicio.
- **Visite al médico con regularidad:** su médico verificará su colesterol.

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884530-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 303 MESA DE ENTRADAS

- **Tome su medicación:** mantenga su tratamiento para tener su colesterol bajo control.
- **Mantenga la dieta recomendada por su médico:** su dieta no sólo le ayudará a reducir su colesterol, sino que además le ayudará a perder peso (si corresponde).

El colesterol LDL se denomina colesterol "malo" porque es el que obstruye sus arterias. El HDL, por otro lado, se cree que remueve el colesterol de los vasos sanguíneos y, por lo tanto, se considera como colesterol "bueno".

ZOCOR actúa disminuyendo la producción de colesterol en el hígado (la fuente más importante de colesterol dentro del organismo), y aumentando la eliminación del colesterol de su torrente sanguíneo a través del hígado. ZOCOR reduce en forma significativa el LDL (colesterol malo) y los triglicéridos, y aumenta el HDL (colesterol bueno). Combinando ZOCOR con su dieta, Ud. controla la cantidad de colesterol que ingiere y la cantidad que produce su organismo.

En la mayoría de la gente, no hay síntomas inmediatos del colesterol alto. Su médico puede medir su colesterol con un simple análisis de sangre. Visite a su médico regularmente, realice el seguimiento de su colesterol, y hable de sus metas con su médico.

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar ZOCOR y durante el tratamiento?

¿Cuándo no debo tomar ZOCOR?

No tome ZOCOR si:

- es alérgico a cualquiera de sus componentes.
- le diagnosticaron enfermedad hepática activa.
- está embarazada o amamantando.
- está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:
  - ciertos medicamentos antimicóticos (como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, o voriconazol).
  - inhibidores de la proteasa del HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir).
  - ciertos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (como boceprevir o telaprevir).
  - ciertos antibióticos (como eritromicina, claritromicina, o telitromicina).
  - el antidepresivo nefazodona.
  - medicamentos que contienen cobicistat.
  - gemfibrozilo (un medicamento a base de ácido fíbrico para reducir el colesterol).
  - ciclosporina.
  - danazol.

Consulte a su médico si no está seguro que su medicamento esté incluido en el listado anterior.

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884720-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 304 MESA DE ENTRADAS

¿Qué debo decirle a mi médico antes de usar ZOCOR?

Informe a su médico sobre cualquier problema médico que tenga o haya tenido, y sobre cualquier alergia.

Informe a su médico si consume cantidades importantes de alcohol o si tiene antecedentes de enfermedades hepáticas.

Avise a su médico si es asiático.

Uso en niños

La seguridad y efectividad se estudiaron en niños y niñas de 10 a 17 años que habían comenzado su período menstrual al menos un año antes (vea "¿Cómo debo tomar ZOCOR?"). ZOCOR no fue estudiado en niños de menos de 10 años. Para obtener mayor información, consulte a su médico.

Uso en el embarazo y la lactancia

ZOCOR no debe ser utilizado en mujeres embarazadas, que intentan quedar embarazadas, o que suponen estar embarazadas. Si Ud. queda embarazada mientras toma ZOCOR, deje de tomarlo y póngase en contacto con su médico de inmediato.

Las mujeres que toman ZOCOR no deben amamantar.

¿Puedo tomar ZOCOR con otros medicamentos o sustancias?

Mientras tome ZOCOR, debe informar a su médico sobre todos los medicamentos que toma o planea utilizar, incluidos los obtenidos sin receta. Debe asimismo informarle a cualquier médico que le recete un medicamento nuevo que Ud. está tomando ZOCOR.

Dado que tomar ZOCOR con cualquiera de los medicamentos o sustancias siguientes puede incrementar el riesgo de problemas musculares (consulte "¿Qué efectos no deseados puede tener ZOCOR?"), resulta particularmente importante que informe a su médico si toma:

- agentes antimicóticos (como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, o voriconazol).
- inhibidores de la proteasa del HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir).
- agentes antivirales para hepatitis C (como boceprevir, telaprevir, elbasvir, o grazoprevir, medicinas utilizadas para el tratamiento de la infección con el virus de hepatitis C).
- antibióticos tales como eritromicina, claritromicina, telitromicina, y ácido fusídico.
- el antidepresivo nefazodona.
- medicamentos que contienen cobicistat.
- ciclosporina.
- danazol.
- los derivados del ácido fíbrico (como gemfibrozilo y bezafibrato).
- amiodarona o dronedarona (medicación usada para tratar los latidos cardiacos irregulares).

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884530-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 308 MESA DE ENTRADAS

- verapamilo, diltiazem, ranolazina o amlodipina (medicamentos empleados para tratar la hipertensión, la angina de pecho, u otras afecciones cardiacas).
- lomitapida (medicamento empleado para tratar una condición genética del colesterol seria y rara).
- Daptomicina (una medicación utilizada para tratar infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel y bacteriemia)
- jugo de pomelo (el cual debe evitar mientras tome ZOCOR).

También es importante que le informe a su médico si toma anticoagulantes (medicaciones que evitan los coágulos de sangre, como warfarina, fenprocumon, o acenocumarol), colchicina (un medicamento utilizado para la gota), niacina, o fenofibrato, otro derivado del ácido fibrico.

Algunos de estos productos ya han sido enumerados en la sección anterior "¿Cuándo no debo tomar ZOCOR?".

¿Cómo debo tomar ZOCOR?

Su médico le ha recetado su dosis de ZOCOR. Tome ZOCOR exactamente como su médico le indique. Para adultos, la dosis de inicio usual es de 10 o 20 mg por día, administrados como dosis única a la noche. Para los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular debido a una enfermedad cardiovascular existente, diabetes, enfermedad periférica, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad cerebrovascular, la dosis inicial recomendada es de 40 mg / día.

Dado el mayor riesgo de problemas musculares, la dosis de 80 mg sólo es para pacientes con alto riesgo de problemas cardiacos que no alcanzaron su meta de colesterol a dosis menores.

Para niños (10 a 17 años) la dosis de inicio usual recomendada es de 10 mg/día a la noche. La dosis máxima recomendada es 40 mg/día.

El médico puede recetarle dosis inferiores, particularmente si Ud. está tomando ciertas medicaciones que se detallaron anteriormente, o si tiene ciertas afecciones renales. Siga tomando ZOCOR, salvo que su médico le indique suspenderlo. Si deja de tomar ZOCOR, su colesterol puede elevarse nuevamente.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Tome contacto con su médico de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

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

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

IF-2020-01884520-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 306 MESA DE ENTRADAS

Trate de tomar ZOCOR tal como se lo recetaron. Sin embargo, si omite una dosis, no tome una dosis extra. Simplemente, vuelva a retomar su programa usual de tratamiento.

¿Qué efectos no deseados puede tener ZOCOR?

Cualquier medicamento puede tener efectos no deseados o inesperados, a los cuales se denomina como efectos adversos. ZOCOR es un medicamento generalmente bien tolerado. En su mayoría los efectos adversos fueron leves y de corta duración. Los efectos adversos más comunes son trastornos digestivos. Menos comunes son debilidad y dolor de cabeza. Los efectos adversos menos comunes aún son: dolor, sensibilidad o debilidad muscular (que en casos sumamente excepcionales pueden no desaparecer luego de suspender ZOCOR), problemas hepáticos (algunas veces serios), mala memoria, pérdida de la memoria, confusión, trastornos del sueño, depresión, disfunción eréctil, problemas respiratorios incluso tos persistente y/o falta de aire o fiebre, e hipersensibilidad (reacciones alérgicas que pueden presentar diferentes síntomas, incluso dolor articular, fiebre y falta de aire).

Si sufre dolor, sensibilidad, o debilidad muscular, consulte a su médico con prontitud. Ello es así porque en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, e incluso producir colapso muscular, y generar daño renal que puede conducir a la muerte.

El riesgo de colapso muscular es mayor para los pacientes que toman dosis altas de ZOCOR, particularmente la dosis de 80 mg. Dicho riesgo de colapso muscular es mayor también para los pacientes añosos (de 65 años y más), para las pacientes femeninas, los pacientes con función renal anómala, y los pacientes con problemas tiroideos.

Consulte a su médico regularmente para verificar su nivel de colesterol y los efectos adversos. Su médico debe ordenarle análisis de sangre para verificar su hígado antes que comience a tomar ZOCOR, y si tiene cualquier síntoma de problemas hepáticos mientras toma ZOCOR. Llame a su médico de inmediato si tiene los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- se siente cansado o débil.
- perdió el apetito.
- dolor abdominal superior.
- orina color oscuro.
- piel o blanco del ojo amarillenta/o.

Se pueden producir otros efectos adversos en forma extraordinaria, y tal como sucede con cualquier medicación bajo receta, algunos efectos adversos pueden ser serios. Consulte a su médico o farmacéutico para obtener mayor información. Ambos tienen una lista más completa de efectos adversos.

Informe a su médico o farmacéutico si desarrolla cualquier síntoma inusual o si cualquier síntoma conocido persiste o empeora.

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
Argentina S.R.L.

IF-2020-01884520-APN-DERM#ANMAT

MSD

A.N.M.A.T. FOLIO 307 MESA DE ENTRADAS

¿Cómo puedo aprender más sobre ZOCOR y el colesterol alto?

Ud. puede obtener mayor información de su médico o farmacéutico. Ambos tienen información más detallada sobre ZOCOR y el colesterol alto.

¿Cuánto tiempo durará mi medicación?

No use este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar mi medicación?

Almacenar por debajo de los 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

"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***"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 39.132

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Ltd.** Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington – INGLATERRA.
INDUSTRIA INGLESA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. **www.msd.com.ar**
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez: .....

MK0733-ARG-2019-019129

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01884520-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Enero de 2020

Referencia: 2877-18-0 INFORMACIÓN PACIENTE prod. ZOCOR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 12:36:19 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 12:36:20 -03:00