Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3193

BUENOS AIRES, 06 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006725-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ZOCOR / SIMVASTATINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg; 80 mg, autorizado por el Certificado Nº 39.132.

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

Que a fojas 129 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3193

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 42 a 95, desglosando de fojas 42 a 59, para la Especialidad Medicinal denominada ZOCOR / SIMVASTATINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg; 80 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-006725-12-1

DISPOSICIÓN Nº 3193

nc

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ZOCOR®

SIMVASTATINA, MSD

5, 10, 20, 40 y 80 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA INGLESA — VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Componentes *

	ZOCOR 5 mg	ZOCOR10 mg	ZOCOR 20 mg	ZOCOR 40 mg	ZOCOR 80 mg
Simvastatina MF**	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Butilhidroxianisol	0.02 mg	0.02 mg	0.04 mg	0.08 mg	0.16 mg
Ácido Ascórbico	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	20.0 mg
Ácido Cítrico monohidrato	1.25 mg	1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10.0 mg
Celulosa Microcristalina	5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40.0 mg
Almidón Pregelatinizado	10 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80.0 mg
Estearato de Magnesio	0.5 mg	0.5 mg	1 mg	2 mg	4.0 mg
Lactosa	75.7 mg	70.7 mg	141.5 mg	283 mg	565.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	764 mcg	764 mcg	1.65 mg	3.30 mg	6.60 mg
Hidroxipropilcelulosa	764 mcg	764 mcg	1.65 mg	3.30 mg	6.60 mg
Dióxido de Titanio	694 mcg	694 mcg	1.50 mg	3 mg	6.00 mg
Talco	278 mcg	278 mcg	0.60 mg	1.20 mg	2.40 mg
Óxido férrico amarillo	11 mcg	1,5 mcg	92 mcg	--	--
Óxido férrico rojo	--	3,8 mcg	23 mcg	0.12 mg	231.0 mcg

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ZOCOR® (Simvastatina, MSD) es un agente reductor del colesterol, derivado sintéticamente de la fermentación de un producto de *Aspergillus terreus*.
Según Código ATC - Se encuadra en: Inhibidores de la HMG CoA Reductasa – C10AA.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

La forma activa de la simvastatina es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, la enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Debido a que la conversión de HMG-CoA a mevalonato es un paso temprano en la biosíntesis del colesterol, no debe esperarse que el tratamiento con **ZOCOR** cause una acumulación de esteroles potencialmente tóxicos. Además, la HMG-CoA es también rápidamente metabolizada nuevamente a Acetil-CoA, la cual participa en muchos procesos biosintéticos del organismo.

En estudios con animales, luego de la administración oral, simvastatina tuvo una alta selectividad por el hígado, donde alcanzó concentraciones sustancialmente altas comparadas con otros tejidos. Simvastatina es sometida a una extracción extensiva de primer paso en el hígado, el sitio principal de acción, con excreción subsecuente del medicamento en la bilis. Se ha encontrado que la exposición sistémica de la forma activa de la simvastatina en el hombre es menor del 5% de la dosis oral. De esta, el 95% se une a las proteínas plasmáticas.

En el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina (4S), el efecto sobre la mortalidad total del tratamiento con **ZOCOR** durante un promedio de 5,4 años fue evaluado en 4.444 pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y colesterol total basal de 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). En este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, **ZOCOR** redujo el riesgo de muerte en un 30%, de muerte por enfermedad cardíaca coronaria en un 42%, y el de tener un infarto agudo de miocardio no fatal verificado en el hospital en un 37%. Además, **ZOCOR** redujo el riesgo de requerir procedimientos de revascularización miocárdica (bypass aorto-coronario o angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 37%. En pacientes con diabetes mellitus el riesgo de un evento coronario mayor fue reducido en un 55%. Además, **ZOCOR** redujo significativamente el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales (accidentes cerebrovasculares e isquemia cerebral transitoria) en un 28%.

En el Estudio de Protección del Corazón (Heart Protection Study-HPS), se evaluó el efecto del tratamiento con **ZOCOR** en 20.536 pacientes con o sin hiperlipidemia durante un período medio de 5 años, quienes tenían un alto riesgo de padecer eventos de cardiopatía coronaria debidos a diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otros trastornos cerebrovasculares, trastornos

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

vasculares periféricos, o cardiopatía coronaria previa. Al inicio, 33% tenían niveles de C-LDL por debajo de 116 mg/dl, 25% tenían niveles entre 116 mg/dl y 135 mg/dl, 42% tenían niveles superiores a 135 mg/dl.

En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, **ZOCOR** 40 mg/día comparado con placebo redujo el riesgo de mortalidad total en un 13%, debido a una reducción en los eventos por cardiopatía coronaria (18%). **ZOCOR** también redujo el riesgo de eventos coronarios mayores (un punto final compuesto que incluyó Infartos de Miocardio no fatales o muertes por cardiopatía coronaria) en un 27%. **ZOCOR** redujo la necesidad de ser sometido a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo by-pass de arterias coronarias, injertos o angioplastía coronaria transluminal percutánea) y otros procedimientos periféricos o de revascularización no-coronarios en 30% y 16%, respectivamente. **ZOCOR** redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25%. Además, **ZOCOR** redujo el riesgo de hospitalización por angina de pecho en un 17%. Los riesgos de eventos coronarios mayores y eventos vasculares mayores (un punto final compuesto que incluyó eventos coronarios mayores, accidente cerebrovascular o procedimientos de revascularización) se redujeron en aproximadamente 25%, en pacientes con o sin cardiopatía coronaria, incluyendo diabéticos y pacientes con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica. Agregado a esto, en el subgrupo de pacientes diabéticos, **ZOCOR** redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procesos de revascularización periférica (cirugía o angioplastía), amputaciones de miembros inferiores, o úlceras de piernas en 21%.

La reducción de riesgo de ambos eventos vasculares mayores y coronarios mayores que produjo **ZOCOR** fue evidente y consistente independientemente de la edad del paciente, origen, niveles basales de C-LDL, C-HDL, TG, apolipoproteína A-I, o apolipoproteína B, presencia o ausencia de hipertensión, niveles de creatinina hasta los límites de inclusión de 2,3 mg/dl, presencia o ausencia de tratamientos medicamentosos de base (ej. aspirina; beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o bloqueantes de los canales cálcicos), ser fumador o no, antecedentes de ingesta de alcohol u obesidad. Al quinto año, 32% de los pacientes en el grupo placebo estaban tomando una estatina (por fuera del protocolo de estudio), por lo que la reducción de riesgos observada subvalora el real efecto de simvastatina.

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

Análisis de subgrupos de dos estudios que incluyeron un total de 147 pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demostraron que **ZOCOR**, a dosis de 20 mg a 80 mg al día redujo de 21% a 39% los triglicéridos (placebo: de 11% a 13%), de 23% a 35% el colesterol LDL (placebo: de +1 a +3%), de 26% a 43% el colesterol no HDL (placebo: de 1% a 3%) e incrementó el colesterol HDL de 9% a 14% (placebo: 3%).

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

FARMACOCINÉTICA:

Simvastatina es una lactona inactiva que es fácilmente hidrolizada *in vivo* al correspondiente β-hidroxiácido, L654,969, 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, después de la hidrólisis de la base, los inhibidores activos más los inhibidores latentes (inhibidores totales). Ambos se miden en el plasma luego de la administración de simvastatina.

En un estudio con simvastatina marcada con ^{14}C, se administraron 100 mg (20 µCi) del medicamento como cápsulas (5 x 20 mg), y se tomaron muestras de sangre, orina y heces. Se recuperó 13% de la radiactividad en la orina y 60% en las heces. Esta última porción representa los equivalentes del medicamento absorbido excretados con la bilis y el medicamento no absorbido. Menos de 0,5% de la dosis administrada se recuperó en la orina en forma de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En el plasma, los inhibidores representaron el 14% y 28% (inhibidores activos y totales) del área bajo la curva de radiactividad total, lo cual indica que la mayor parte de las especies químicas presentes eran inhibidores inactivos o débiles.

Tanto simvastatina como el L-654,969 se unen en 95% a las proteínas plasmáticas humanas. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son el L-654,969 y otros cuatro metabolitos activos adicionales. Se estimó la disponibilidad del L-654,969 para la circulación sistémica tras la administración de una dosis oral de simvastatina empleando una dosis intravenosa de referencia de L-654,969; se encontró que el valor era menos del 5% de la dosis. A semejanza de lo que ocurre en el modelo de perro, la simvastatina es bien absorbida y sufre una extensa extracción de primer paso en el hígado, su punto primario de acción, con excreción posterior de equivalentes del medicamento en la bilis. Consecuentemente, la disponibilidad del medicamento activo para la circulación general es baja.

En estudios sobre la proporcionalidad de las concentraciones en los que se utilizaron dosis de 5, 10, 20, 60, 90 y 120 mg de simvastatina, al aumentar la dosis no hubo ninguna desviación importante de la relación lineal del área bajo la curva de los inhibidores en la circulación general. En comparación con la administración en ayunas, el perfil plasmático de los inhibidores no se vio afectado cuando se administró la simvastatina inmediatamente antes de una comida de prueba.

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que la administración de dosis múltiples no ocasiona ninguna acumulación de la droga. En todos los estudios farmacocinéticos mencionados, la concentración plasmática máxima de inhibidores ocurrió de 1,3 a 2,4 horas después de la administración.

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una sola dosis de un inhibidor de la

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

HMG-CoA reductasa relacionado, fueron aproximadamente el doble que las obtenidas en voluntarios sanos.

En un estudio con 12 voluntarios sanos, simvastatina a su dosis máxima de 80 mg no tuvo efectos en el metabolismo de los conocidos sustratos del CYP3A4 midazolam y eritromicina. Esto indica que simvastatina no es un inhibidor del CYP3A4, y por lo tanto, no se espera que afecte los niveles plasmáticos de otros medicamentos que son metabolizados por el CYP3A4.

A pesar de que el mecanismo no es completamente comprendido, la ciclosporina ha demostrado aumentar el área bajo la curva de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento en el AUC para el ácido de simvastatina es presumiblemente debido, en parte, a la inhibición del CYP3A4. (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP3A4. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía /Rabdomiolisis**).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipina causó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis**).

En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de 2 g de niacina de liberación prolongada con 20 mg de simvastatina, resultó en un aumento modesto del AUC de simvastatina y ácido de simvastatina y en la C_{max} de las concentraciones plasmáticas de ácido de simvastatina. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía /Rabdomiolisis**).

Las rutas específicas del metabolismo del ácido fusídico en el hígado no son conocidas; sin embargo, se sospecha una interacción entre el ácido fusídico y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por el CYP3A4. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiolisis**).

El riesgo de miopatía se incrementa con niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los potentes inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa e incrementar el riesgo de miopatía. (Ver **CONTRAINDICACIONES**, **PRECAUCIONES, Miopatía /rabdomiólisis** e **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

INDICACIONES:

PACIENTES CON CARDIOPATÍA CORONARIA EN CURSO O ALTO RIESGO DE LA MISMA

En pacientes con alto riesgo de cardiopatía coronaria (con o sin hiperlipidemia), por ejemplo, pacientes diabéticos, con antecedentes de accidente u otro trastorno cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o cardiopatía coronaria en curso, **ZOCOR** está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total al reducir las muertes por cardiopatía coronaria;

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

- Reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (un compuesto de infarto de miocardio no fatal, muerte por cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular o procesos de revascularización);
- Reducir el riesgo de eventos coronarios mayores (un compuesto de infarto de miocardio no fatal o muerte por cardiopatía coronaria);
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular;
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo by-pass arterial coronario, injerto y angioplastía coronaria transluminal percutánea);
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización periféricos u otros no coronarios;
- Reducir el riesgo de hospitalización por angina de pecho.

En pacientes diabéticos, **ZOCOR** reduce el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares periféricas (un compuesto de procedimientos de revascularización periférica, amputaciones de miembros inferiores o úlceras de piernas).

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

PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA

- **ZOCOR** está indicado como adyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL, TG y apolipoproteína B (Apo B), y para aumentar los niveles de C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo IIa de Fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIb de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. **ZOCOR,** por lo tanto, disminuye la proporción LDL/HDL y el C-Total/HDL.
- **ZOCOR** está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).
- **ZOCOR** está indicado para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).
- **ZOCOR** también está indicado como adyuvante de la dieta y de otras medidas para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota al reducir los niveles elevados de C-Total, C-LDL y apolipoproteína B.

PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

ZOCOR está indicado como adjuvante de la dieta para reducir los niveles de C-total, C-LDL, TG y Apo B en adolescentes masculinos y adolescentes femeninos que hayan tenido su primer menstruación al menos un año antes, de 10 a 17 años de edad, con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

ZOCOR debe ser administrado en dosis única por la noche.

Los ajustes de dosificación, de requerirse, deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, administrado en dosis única por la noche.

La dósis máxima es de 40 mg/día. Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.

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.

La dosis de 80 mg sólo es recomendada en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no logren el objetivo del tratamiento con dosis menores y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis**)

PACIENTES CON CARDIOPATÍA CORONARIA EN CURSO O ALTO RIESGO DE LA MISMA

La dosis habitual de inicio de **ZOCOR** es de 40 mg/día, administrados en dosis única por la noche en pacientes con alto riesgo de cardiopatía coronaria (con o sin hiperlipidemia), por ejemplo pacientes diabéticos, con antecedentes de accidente u otro trastorno cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o cardiopatía coronaria en curso. El tratamiento medicamentoso puede iniciarse en forma simultánea a la dieta y el ejercicio.

PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA (NO INCLUIDOS EN LAS CATEGORÍAS DE RIESGOS DESCRIPTAS)

El paciente debe colocarse en una dieta standard para la reducción del colesterol antes de recibir **ZOCOR** y debe continuar esta dieta durante el tratamiento con **ZOCOR**.

La dosis habitual de inicio es de 20 mg/día administrada en dosis única por la noche. Pacientes que requieran una gran reducción en los niveles de C-LDL (más del 45%), pueden iniciar el tratamiento con 40 mg/día administrados en dosis única por la noche.

Pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada pueden tratarse con una dosis de inicio de 10 mg de **ZOCOR**. Los ajustes de dosificación, de ser requeridos, deben efectuarse según lo ya especificado.

PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

En base a los resultados de un estudio clínico controlado, la dosis recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día de **ZOCOR** administrada por la noche.

La dosis de 80 mg sólo se recomienda cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis**).

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.

TRATAMIENTO CONCOMITANTE

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

En pacientes que están tomando fibratos distintos de Gemfibrozilo (Ver **CONTRAINDICACIONES**) o fenofibrato, en forma concomitante con **ZOCOR**, la dosis de **ZOCOR** no debería exceder los 10 mg/día.

En pacientes que toman Diltiazem o Verapamilo concomitantemente con **ZOCOR**, la dosis de **ZOCOR** no debe superar los 10 mg/día.

En pacientes en tratamiento con Amlodipina concomitante con **ZOCOR**, la dosis de **ZOCOR** no debe exceder los 20 mg/ día. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis** e **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

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 moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min.), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y, si fuera necesario, implementadas con precaución (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (ver **PRECAUCIONES**, **Embarazo y madres en período de lactancia).**
- Administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (Por Ej.: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, Boceprevir, Telaprevir, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina y Nefazodona). (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis e INTERACCIONES FARMACOLOGICAS).**
- Administración concomitante con Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis e INTERACCIONES FARMACOLOGICAS).**

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PRECAUCIONES:

MIOPATÍA/RABDOMIÓLISIS

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causa miopatía, la cual es manifestada por dolor o debilidad muscular asociada con elevación importante de la creatinin quinasa (CK) (>10 veces el Límite Superior Normal - LSN). A veces la miopatía adopta forma de rabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria que en raros casos ha sido fatal. El riesgo de miopatía aumenta con el alto nivel de inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma (dosis de simvastatina de 80 mg/día o en asociaciones a fármacos que potencien el daño). Los factores que predisponen a la miopatía incluyen edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, e insuficiencia renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/ 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 (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%, 0,08% y 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

En un ensayo clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con **ZOCOR** 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para los pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía 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. 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 y que tengan un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y no hayan logrado su objetivo de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. En pacientes que toman simvastatina 80 mg y requieren un medicamento adicional con interacciones farmacológicas, se debe utilizar una dosis más baja de simvastatina o un régimen alternativo de estatinas con un menor potencial de interacciones farmacológicas. (Ver, **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES**).

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o se sospecha de miopatía. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior de lo normal indican 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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

de CK en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o cuya dosis se aumenta. También se recomiendan determinaciones periódicas de CK para pacientes que estén ajustando su dosis a 80 mg. Este monitoreo no asegura la prevención de miopatía.

Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiolisis 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 simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de simvastatina con las siguientes drogas:

Drogas contraindicadas:

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** Está contraindicado el uso concomitante con medicinas que posean un potencial efecto inhibitorio sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas **(Por ej, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para HIV, boceprevir, telaprevir o nefazodona).** Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, se debe suspender la terapia con simvastatina durante el curso del tratamiento. (Ver **CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS y FARMACOCINÉTICA).**

- **Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:** Está contraindicado el uso concomitante de estas drogas con simvastatina. (Ver **CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, FARMACOCINÉTICA)**

Otras drogas:

- **Otros fibratos: La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con otros fibratos distintos a gemfibrozilo (ver CONTRAINDICACIONES) o fenofibrato.** Cuando la simvastatina y fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina por lo general proporciona poca reducción adicional de C-LDL, pero mayores reducciones en los TG y mayores aumentos en el C-HDL. Las combinaciones de fibratos con simvastatina se han utilizado sin miopatía en pequeños estudios clínicos a corto plazo con un seguimiento cuidadoso. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS).**

- **Amiodarona:** En un estudio clínico, se reportó miopatía en el 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona. **La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg diarios en pacientes que reciben concomitantemente medicación con amiodarona.** (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS)**

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

- **Bloqueantes de los canales cálcicos:**

Verapamilo y Diltiazem: La dosis de ZOCOR no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con verapamilo o diltiazem. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**)

Amlodipina: en un estudio clínico, los pacientes en tratamiento concomitante con amlodipina y simvastatina 80 mg tuvieron un ligero incremento en el riesgo de miopatía. **La dosis de ZOCOR no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con amlodipina.** (Ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

- **Inhibidores moderados de CYP3A4:** Los pacientes que estén tomando medicinas con efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente a simvastatina, particularmente a altas dosis, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía.

- **Ácido Fusídico**: En los pacientes en tratamiento concomitante con ácido fusídico y simvastatina el riesgo de miopatía puede tener un incremento. Los pacientes que estén tratados concomitantemente con ácido fusídico y simvastatina deben ser monitoreados. Se puede considerar la suspensión temporaria del tratamiento con simvastatina. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**, otras interacciones medicamentosas y **FARMACOCINÉTICA**).

- **Niacina (≥ 1 g/día):** Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con la coadministración de simvastatina con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina.

En un estudio doble ciego actualmente en curso realizado en China, Inglaterra y Escandiavia, un análisis preliminar del comité independiente de seguimiento de seguridad reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4700 pacientes ingleses / escandinavos tratados con Niacina de liberación prolongada/laropiprant 2 g/40 mg coadministrado con simvastatina 40 mg ó ezetimibe/ simvastatina 10/40 mg es similar a la incidencia global de 0,08% reportado en la información de prescripción de simvastatina 40mg. Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo tratamiento, la incidencia es más alta que la esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre 8.600 pacientes chinos, ingleses o escandinavos en el grupo control (placebo más simvastatina 40 mg ó ezetimibe/ simvastatina 10/40 mg).

Dado que la incidencia de miopatia es mayor que la esperada en pacientes chinos, se debe tener precaución cuando se trata a estos pacientes con niacina en dosis modificadoras de lipidos (≥ 1g/día) o productos conteniendo niacina coadministrado con simvastatina o ezetimibe/ simvastatina, (particularmente dosis de simvastatina de 40 mg o más).

Como el riesgo de miopatia con estatinas está relacionado a la dosis, el uso de simvastatina 80 mg con dosis modificadoras de lipidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos conteniendo niacina no es recomendado en pacientes chinos. Se desconoce si existe un riesgo incrementado de miopatía con la coadminstración en otros pacientes asiáticos. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**).

EFECTOS HEPÁTICOS

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando el tratamiento fue interrumpido o discontinuado en estos pacientes, los niveles de las

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos al tratamiento con simvastatina y/o consumían cantidades sustanciales de alcohol.

En el estudio 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). La frecuencia de las elevaciones únicas de SGPT (ALT) a más de 3 veces el LSN fue significativamente superior en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 vs. 8, p=0,023), aunque no posteriormente.
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 1.986 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 sobre el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5,4 años (seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados en 1.105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0,7% y de 1,8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el Estudio HPS (ver **CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**), en el cual 20.536 pacientes fueron randomizados para recibir **ZOCOR** 40 mg/día o placebo, la incidencia de elevación de las transaminasas (> 3 veces del límite superior normal en examen repetido) fueron de 0,21% (n=21) para pacientes tratados con **ZOCOR** y 0,09% (n=9) para pacientes tratados con placebo.

Se recomienda que se realicen pruebas de la función hepática antes de que se inicie el tratamiento y posteriormente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes llevados a dosis de 80 mg deberán examinarse adicionalmente antes de elevar la dosis, 3 meses después de llevar la dosis a 80 mg, y luego periódicamente (dos veces por año) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento. La ALAT puede provenir del músculo, por lo tanto un valor de ALAT elevado junto a CK puede indicar miopatía (Ver **PRECAUCIONES, miopatía /Rabdomilolisis**).

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. Si no se encuentra una etiología alternativa, no restituya la terapia con **ZOCOR**.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

EVALUACIONES OFTÁLMICAS

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

EMBARAZO

ZOCOR está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad en la mujer embarazada. Ningún estudio clínico con simvastatina ha sido conducido en mujeres embarazadas. Rara vez se han recibido reportes de anormalidades congénitas luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 mujeres embarazadas y expuestas durante el primer trimestre a **ZOCOR** u otro inhibidor de la HMG CoA reductasa estructuralmente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a aquella observada en la población general. Este número de embarazadas fue estadísticamente suficiente como para excluir el 2,5 veces o más de incremento de las anomalías congénitas sobre la incidencia que se conoce como antecedente en la población general.

A pesar de no haber evidencia de la incidencia de anomalías congénitas en madres que fueron tratadas durante el embarazo con **ZOCOR** u otros inhibidores de la HMG CoA reductasa estructuralmente relacionados que difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con **ZOCOR** puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol.

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo debería tener un pequeño impacto en el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

Por estas razones, **ZOCOR** no debe ser usado en mujeres embarazadas, que tratan de quedar embarazadas o que sospechan estarlo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, **ZOCOR** debe discontinuarse inmediatamente durante el tiempo que dure el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada. (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna y debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando **ZOCOR** no deben amamantar a sus niños (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota 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 experiencias adversas generalmente 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 se detectaron efectos 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, EFECTOS ADVERSOS**). Las adolescentes femeninas deben ser aconsejadas sobre un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con simvastatina (ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES**, **EMBARAZO**). 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 EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia total de las reacciones adversas clínicas o de laboratorio.

Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, los pacientes ≥ 65 años de edad tuvieron un incremento del riesgo de miopatía comparado con los pacientes de < 65 años de edad.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

DROGAS CONTRAINDICADAS:

Está contraindicado el uso concomitante con las siguientes drogas:

- **Inhibidores potentes del CYP3A4**: simvastatina es metabolizado por el CYP3A4 pero no tiene un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4; por eso no se anticipa que afecte los niveles plasmáticos de otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4. Inhibidores potentes del CYP3A4, aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación de simvastatina. Está contraindicado el uso concomitante con drogas que tengan un potente efecto inhibitorio sobre CYP3A4 (Por ej.: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, boceprevir, telaprevir, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para HIV o nefazodona). (Ver **CONTRAINDICACIONES**, **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis, FARMACOCINÉTICA).**

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

- **Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:** (Ver **CONTRAINDICACIONES**, **PRECAUCIONES, miopatía /Rabdomiolisis, FARMACOCINÉTICA)**

OTRAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

- **Otros fibratos:** El riesgo de miopatía se incrementa por gemfibrozilo (Ver **CONTRAINDICACIONES**) y otros fibratos (excepto fenofibrato); estas drogas reductoras de lípidos pueden causar miopatía si se administran solas. Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no existe evidencia que el riesgo de miopatía exceda a la suma de los riesgos individuales de cada agente. (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía / Rabdomiolisis).**

- **Amiodarona:** El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de amiodarona y simvastatina. (Ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, PRECAUCIONES, miopatía / Rabdomiolisis).**

- **Bloqueantes de los canales cálcicos:**

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se incrementa al administrar concomitantemente verapamilo, diltiazem o amlodipina. (Ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINSITRACION, PRECAUCIONES, Miopatía / Rabdomiolisis**).

- **Inhibidores moderados de CYP3A4:** Los pacientes tomando medicinas con efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente a simvastatina, particularmente a altas dosis de simvastatina, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía.

- **Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día):** Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con simvastatina coadministrada con dosis reductoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ver **PRECAUCIONES**, **Miopatía/ Rabdomiólisis**).

- **Ácido Fusídico:** Pacientes tomando ácido fusídico tratados concomitantemente con simvastatina podrían tener un riesgo aumentado de miopatía (ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis, FARMACOCINÉTICA**).

- **Colchicina**: Ha habido informes de miopatía y rabdomiolisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo clínico de los pacientes que tomen esta combinación.

OTRAS INTERACCIONES

Deberá evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentran recibiendo simvastatina.

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y que pueden aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por CYP3A4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 ml por día) es mínimo (aumento del 13% en el nivel en el plasma de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA, medido por el área bajo la curva de concentración-tiempo) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, cantidades muy altas (más de 1 litro diario) pueden aumentar significativamente el nivel plasmático de la actividad inhibitoria de la reductasa

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

HMG-CoA durante el tratamiento con simvastatina y deben ser evitadas (ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis)**.

DERIVADOS CUMARÍNICOS

En dos estudios clínicos, uno con voluntarios normales y el otro con pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina 20-40 mg/día potenció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado con el Rango Normatizado Internacional (RIN), aumentó desde una línea basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios en los voluntarios y pacientes del estudio, respectivamente. En pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar simvastatina y con suficiente frecuencia durante los primeros tiempos del tratamiento para asegurar que no haya alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden ser monitoreados a los intervalos recomendados usualmente para los pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se discontinúa la dosis de simvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragia o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

REACCIONES ADVERSAS:

ZOCOR es generalmente bien tolerado; la mayor parte de las reacciones adversas han sido leves y transitorias. Menos de un 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos controlados debido a reacciones adversas atribuibles a **ZOCOR**.

En los estudios clínicos controlados previos a la comercialización, las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 1% o más y consideradas por el investigador como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados al medicamento fueron: dolor abdominal, constipación y flatulencia. Otras reacciones adversas que ocurrieron en 0,5-0,9% de los pacientes fueron astenia y cefalea.
Se ha reportado raramente miopatía. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía / Rabdomiolisis**)

En el Estudio HPS (Ver **CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**) que incluyó a 20.536 pacientes tratados con **ZOCOR** 40 mg/día (n=10.269) o placebo (n=10.267), el perfil de seguridad fue comparable entre los pacientes tratados con **ZOCOR** o con placebo durante los 5 años promedio del estudio. En este mega-estudio, solo se consignaron las reacciones adversas serias, o las interrupciones de tratamiento debidas a cualquier reacción adversa. Los rangos de interrupciones debido a reacciones adversas fueron comparables (4,8% en pacientes tratados con **ZOCOR** comparado con 5,1% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue <0,1% en pacientes tratados con **ZOCOR**. Elevaciones de las transaminasas (> 3 veces el límite superior normal confirmado con examen repetido) ocurrieron en 0,21% (n=21) de los pacientes tratados con **ZOCOR** comparados con 0,09% (n=9) de los pacientes tratados con placebo.

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas tanto en estudios clínicos no controlados como durante la comercialización: náusea, diarrea, rash, dispepsia, prurito, alopecia, mareos, calambres musculares, mialgias, pancreatitis, parestesias, neuropatía periférica, insomnio, depresión, vómitos, anemia, disfunción eréctil y enfermedad pulmonar intersticial. Raramente rabdomiólisis y hepatitis/ictericia, y muy raramente ha ocurrido falla hepática fatal y no fatal. Un síndrome de hipersensibilidad aparente se ha reportado raramente, el cual ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiocitis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, eritrosedimentación aumentada, artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea y malestar general.

Ha habido raros reportes de postcomercialización de deterioro cognitivo (Por ejemplo, pérdida y deterioro de memoria, olvidos, amnesia, confusión) asociados al uso de estatinas. Estas cuestiones cognitivas han sido reportadas para todas las estatinas. Los informes no suelen ser serios, y son reversibles al suspender el tratamiento. Los tiempos de comienzo y resolución de los síntomas son variables, de 1 día a años, y promedio de 3 semanas, respectivamente.

HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:
Aumentos marcados y persistentes en las transaminasas séricas se han reportado infrecuentemente. Se han reportado elevaciones en la fosfatasa alcalina y la γ-glutamil transpeptidasa. Las anormalidades en las pruebas de función hepática generalmente han sido leves y transitorias. Se han reportado aumentos en los niveles de creatin quinasa sérica (CK) derivada del músculo esquelético (Ver **PRECAUCIONES**).
Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucemia en ayunas con estatinas, incluyendo **ZOCOR**.

PACIENTES PEDIÁTRICOS (10-17 AÑOS)
En un estudio con pacientes pediátricos de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=175), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con **ZOCOR** fue generalmente similar al grupo tratado con placebo. (Ver **PRECAUCIONES**, USO PEDIÁTRICO).

SOBREDOSIFICACIÓN:
Se han informado pocos casos de sobredosificación; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Deben adoptarse medidas generales.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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. Evitar las temperaturas transitorias por encima de 50°C.
Proteger de la humedad.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.
INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 39.132
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico
Última Revisión ANMAT: ...

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

Fabricado en Inglaterra por:

MERCK SHARP & DOHME Ltd.

Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington - INGLATERRA

WPC-ZCR-T-012012

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436