



MERCK & CO., INC.

Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU. SP9556648

TABLETAS

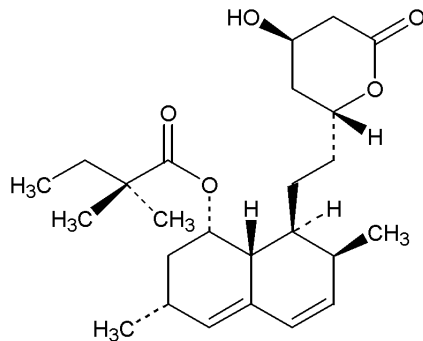
ZOCOR®

(SIMVASTATINA)

DESCRIPCIÓN

ZOCOR¹ (simvastatina) es un agente reductor de lípidos que se obtiene sintéticamente de un producto de la fermentación del *Aspergillus terreus*. Luego de la ingestión oral, la simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en la correspondiente forma β-hidroxiácido. Éste es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-Co A en mevalonato, un paso temprano y limitante de la velocidad de la biosíntesis del colesterol.

La simvastatina es ácido butanoico, 2,2-dimetil-,1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-ilo)-etil]-1-naftalenil éster, [1S-[1α,3α,7β,8β(2S*,4S*),-8aβ]]. La fórmula empírica de la simvastatina es C₂₅H₃₈O₅ y su peso molecular es 418.57. Su fórmula estructural es:



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

Las tabletas ZOCOR para administración oral contienen 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg de simvastatina y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa, celulosa hidroxipropílica, metilcelulosa hidroxipropílica, óxidos de hierro, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, dióxido de titanio y otros ingredientes. Se añade hidroxianisola butilada como conservante.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Se ha documentado bien la participación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, por sus siglas en inglés) en la aterogénesis en estudios clínicos y patológicos, así como en muchos experimentos con animales. Los estudios epidemiológicos han establecido que niveles altos de colesterol plasmático total (C total), LDL-C y apolipoproteína B (Apo B) fomentan la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, mientras que las concentraciones elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, por sus siglas en inglés) y su complejo transportador, Apo A-I, se asocian con menor riesgo cardiovascular. Las concentraciones plasmáticas altas de triglicéridos (TG) y las lipoproteínas ricas en TG y colesterol, incluso las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, por sus siglas en inglés) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Con frecuencia, se encuentran niveles elevados de TG en el plasma en una tríada con niveles bajos de HDL-C y partículas pequeñas de LDL, así como en asociación con factores

¹ Marca registrada de MERCK & CO., Inc.

COPYRIGHT © MERCK & CO., Inc., 1991, 1995, 1998, 2002

Todos los derechos reservados

de riesgo metabólicos no lípidos para CHD. Como tal, no se ha demostrado consistentemente que los TG plasmáticos totales sean un factor independiente de riesgo para CHD. Además, no se ha determinado el efecto independiente de la elevación de HDL-C o de la reducción de TG sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular.

En el Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina (Estudio 4S), se evaluó el efecto de mejoramiento de los niveles de lipoproteínas con ZOCOR en la mortalidad total en 4,444 pacientes con CHD y colesterol total (C total) basal de 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). Se dio seguimiento a los pacientes durante una mediana de 5.4 años. En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, ZOCOR redujo significativamente el riesgo de mortalidad en un 30% (11.5% vs 8.2%, placebo vs ZOCOR), de mortalidad por CHD en un 42% (8.5% vs 5.0%) y de sufrir un infarto del miocardio no fatal verificado en hospital en un 37% (19.6% vs 12.9%). Además, ZOCOR redujo significativamente el riesgo de procedimientos de revascularización del miocardio (injerto de puente aortocoronario o angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 37% (17.2% vs 11.4%) [véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos*].

Se ha demostrado que ZOCOR reduce tanto las concentraciones normales como las concentraciones elevadas de LDL-C. El LDL se forma de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y se cataboliza predominantemente mediante el receptor de alta afinidad de LDL. El mecanismo del efecto reductor de LDL de ZOCOR puede incluir tanto la reducción de la concentración del colesterol VLDL como la inducción del receptor de LDL, lo que lleva a una reducción en la producción y/o a un aumento en el catabolismo del LDL-C. La Apo B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con ZOCOR. Puesto que cada partícula de LDL contiene una molécula de Apo B, y puesto que en pacientes con elevaciones predominantes en el LDL-C (sin que lo acompañe una elevación en VLDL) se encuentra poca Apo B en otras lipoproteínas, esto sugiere marcadamente que ZOCOR no sólo hace que el colesterol se pierda del LDL, sino que también reduce la concentración de las partículas de LDL circulantes. Además, ZOCOR reduce el VLDL y TG y aumenta el HDL-C. Se desconocen los efectos de ZOCOR en la Lp(a), el fibrinógeno, y ciertos otros marcadores bioquímicos independientes de riesgo para CHD.

ZOCOR es un inhibidor específico de la reductasa HMG-CoA, la enzima que cataboliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato. La conversión de HMG-CoA en mevalonato es un paso temprano en la ruta de la biosíntesis del colesterol.

Farmacocinética

La simvastatina es una lactona que se hidroliza fácilmente *in vivo* en el correspondiente β -hidroxiácido, un inhibidor potente de la reductasa HMG-CoA. La inhibición de la reductasa HMG-CoA es la base para un ensayo en estudios farmacocinéticos de los metabolitos del β -hidroxiácido (inhibidores activos) y, después de la hidrólisis básica, de los inhibidores activos más los inhibidores latentes (los inhibidores totales) en el plasma luego de la administración de la simvastatina.

Después de una dosis oral de simvastatina ^{14}C -rotulada en humanos, el 13% de la dosis se eliminó en la orina y el 60% en las heces. Lo último representa equivalentes del fármaco absorbidos eliminados en la bilis, así como cualquier cantidad del fármaco no absorbida. Las concentraciones plasmáticas de radioactividad total (simvastatina más los metabolitos de ^{14}C) llegaron a su punto máximo a las 4 horas y disminuyeron rápidamente cerca de un 10% del punto máximo a las 12 horas posdosis. La absorción de simvastatina, estimada en comparación con una dosis intravenosa de referencia, en cada una de dos especies de animales examinadas, promedió cerca de un 85% de una dosis oral. En estudios con animales, luego de una dosis oral, la simvastatina alcanzó concentraciones sustancialmente más altas en el hígado que en otros tejidos no objetivo. La simvastatina sufre extracción extensa de primer paso en el hígado, su lugar primario de acción, con excreción subsiguiente de los equivalentes del fármaco en la bilis. Como consecuencia de la extracción extensa de la simvastatina en el hígado (estimada en > 60% en humanos), la disponibilidad del fármaco en la circulación general es baja. En un estudio de dosis sencilla con nueve sujetos saludables, se estimó que menos de un 5% de una

dosis oral de simvastatina llega a la circulación general como inhibidores activos. Luego de la administración de las tabletas de simvastatina, el coeficiente de variación, a base de la variabilidad entre sujetos, fue aproximadamente un 48% en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) para la actividad inhibitoria total en la circulación general.

Tanto la simvastatina como su metabolito β -hidroxiácido están altamente enlazados (aproximadamente 95%) a las proteínas plasmáticas humanas. No se han realizado estudios con animales para determinar si la simvastatina cruza la barrera hematoencefálica y la placentaria. Sin embargo, cuando se administró la simvastatina radiorotulada a ratas, la radioactividad derivada de la simvastatina cruzó la barrera hematoencefálica.

Los metabolitos activos principales de la simvastatina presentes en el plasma humano son el β -hidroxiácido de simvastatina y sus derivados 6'-hidroxi, 6'-hidroximetil, y 6'-exometileno. Se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas tanto de inhibidores activos como de inhibidores totales dentro de las 1.3 y 2.4 horas posdosis. Si bien el rango de dosificación recomendado es de 5 a 80 mg/día, no hubo desviación sustancial de la linealidad de la AUC de los inhibidores en la circulación general con un aumento en la dosis hasta un máximo de 120 mg. En comparación con el estado de ayuno, el perfil plasmático de los inhibidores no se afectó cuando se administró la simvastatina inmediatamente antes de una comida baja en grasa como la que recomienda la Asociación Americana del Corazón.

En un estudio con 16 pacientes ancianos, de 70 a 78 años de edad, que recibieron ZOCOR en dosis de 40 mg/día, el nivel plasmático promedio de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA aumento aproximadamente un 45% en comparación con 18 pacientes de 18-30 años de edad. La experiencia en estudios clínicos en el anciano (n=1522) sugiere que no hubo diferencias globales en la seguridad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes (véase PRECAUCIONES, *Uso Geriátrico*).

Estudios de cinética con otro inhibidor de reductasa, con una ruta principal de eliminación similar, han sugerido que para un nivel dado de dosificación se puede lograr mayor exposición sistémica en pacientes con insuficiencia renal severa (según medida por la depuración de creatinina).

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

El riesgo de miopatía aumenta con niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en el plasma. Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden elevar las concentraciones plasmáticas de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa y aumentar el riesgo de miopatía (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*).

La simvastatina es un sustrato para el CYP3A4 (véase PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*). El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. En un estudio², 10 sujetos consumieron 200 mL de jugo de toronja doblemente concentrado (una lata de jugo concentrado congelado diluido en una lata, en vez de 3 latas, de agua) tres veces diarias por 2 días y 200 mL adicionales de jugo de toronja doblemente concentrado, junto con, y 30 y 90 minutos después de, una dosis sencilla, de simvastatina de 60 mg el tercer día. Este régimen de jugo de toronja tuvo como resultado aumentos promedio en la concentración (según medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo) de la actividad inhibitoria de la reductasa HMG-CoA activa y total [medida mediante ensayo de inhibición de radioenzima tanto antes (para los inhibidores activos) como después (para los inhibidores totales) de la hidrólisis de la base] de 2.4 y 3.6 veces, respectivamente, y de simvastatina y de su metabolito β -hidroxiácido [medida mediante ensayo químico — cromatografía líquida/espectrometría de masa en tándem] de 16 y 7

² Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Clin Pharmacol Ther 1998;64(5):477-83.

veces, respectivamente. En un segundo estudio, 16 sujetos consumieron un vaso de 8 onzas de jugo de toronja de concentración sencilla (una lata de jugo concentrado congelado diluido en 3 latas de agua) con el desayuno por 3 días consecutivos y una dosis sencilla de 20 mg de simvastatina el tercer día por la noche. Este régimen de jugo de toronja tuvo como resultado un aumento promedio en la concentración plasmática (según medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo) de la actividad inhibidora activa y total de la reductasa HMG-CoA [mediante un ensayo validado de inhibición enzimática distinto al del primer² estudio, tanto antes (para los inhibidores activos) como después (para los inhibidores totales) de la hidrólisis de la base] de 1.13 y 1.18 veces, respectivamente, y de simvastatina y de su metabolito β -hidroxiácido [medida mediante ensayo químico — cromatografía líquida/espectrometría de masa en tándem] de 1.88 y 1.31 veces, respectivamente. No se ha estudiado el efecto de cantidades intermedias de jugo de toronja entre las utilizadas en estos dos estudios farmacocinéticos de simvastatina.

Estudios Clínicos en Adultos

Reducciones en el riesgo de mortalidad por CHD y acontecimientos cardiovasculares

En el Estudio 4S, se evaluó el efecto de la terapia con ZOCOR sobre la mortalidad total en 4,444 pacientes con CHD y colesterol total basal de 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes recibieron cuidado estándar, incluyendo dieta, y ZOCOR 20-40 mg/día (n=2,221) o placebo (n=2,223) durante una mediana de duración de 5.4 años. Después de seis semanas de tratamiento con ZOCOR la mediana (25^a y 75^a percentila) de los cambios en LDL-C, TG y HDL-C fue -39% (-46, -31%), -19% (-31, 0%) y 6% (-3, 17%). Durante el curso del estudio, el tratamiento con ZOCOR llevó a reducciones promedio de C total, LDL-C y TG de 25%, 35% y 10%, respectivamente, y a un aumento promedio en HDL-C de 8%. ZOCOR redujo significativamente el riesgo de mortalidad en un 30%, (p=0.0003, 182 muertes en el grupo de ZOCOR vs 256 muertes en el grupo del placebo). El riesgo de mortalidad por CHD se redujo significativamente en un 42% (p=0.00001, 111 vs 189 muertes). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en mortalidad no cardiovascular. ZOCOR también disminuyó significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (mortalidad por CHD más infarto del miocardio [MI] no fatal verificado en hospital y silencioso) en un 34% (p<0.00001, 431 vs 622 pacientes con uno o más eventos). El riesgo de infarto del miocardio no fatal verificado en hospital se redujo en un 37%. ZOCOR redujo significativamente el riesgo de procedimientos de revascularización del miocardio (injerto de puente aortocoronario o angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 37% (p<0.00001, 252 vs 383 pacientes). Además, ZOCOR redujo significativamente el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales más los no fatales (derrame cerebral y ataques isquémicos transitorios combinados) en un 28% (p=0.033, 75 vs 102 pacientes). ZOCOR redujo el riesgo de eventos coronarios mayores en una medida similar en todo el rango de los niveles basales de colesterol total y de LDL. Puesto que sólo hubo 53 muertes en mujeres, no se pudo evaluar adecuadamente el efecto de ZOCOR sobre la mortalidad en la mujer. Sin embargo, ZOCOR disminuyó significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores en un 34% (60 vs 91 mujeres con uno o más eventos). Se estratificó la selección aleatoria por angina únicamente (21% en cada grupo de tratamiento) o un infarto del miocardio previo. Puesto que sólo hubo 57 muertes entre los pacientes con angina únicamente en la línea de base, no se pudo evaluar adecuadamente el efecto de ZOCOR sobre la mortalidad en este subgrupo. Sin embargo, las tendencias de reducción en la mortalidad por causas coronarias, eventos coronarios mayores y procedimientos de revascularización fueron consistentes entre este grupo y el cohorte total del estudio. Además, en este estudio, 1,021 de los pacientes tenían 65 años de edad o más. La reducción del colesterol con simvastatina dio como resultado disminuciones similares en el riesgo relativo para mortalidad total, mortalidad por CHD y eventos coronarios mayores en estos pacientes ancianos, en comparación con pacientes más jóvenes.

El Estudio de Protección Cardíaca (HPS) fue una investigación multicéntrica extensa, controlada con placebo, a doble ciegas, con una duración media de 5 años, llevada a cabo en 20,536 pacientes (10,269 tratados con ZOCOR 40 mg y 10,267 con placebo). Los pacientes se

asignaron a tratamiento usando un método adaptivo covariante³ que tomaba en cuenta la distribución de 10 características basales importantes de los pacientes ya inscritos y reducía al mínimo el desequilibrio de dichas características entre los grupos. Los pacientes tenían una edad media de 64 años (de 40 a 80 años), 97% eran de raza caucásica y presentaban riesgo elevado de desarrollar un acontecimiento coronario importante debido a una enfermedad coronaria existente (65%), diabetes (tipo 2, 26%; tipo 1, 3%), antecedentes de apoplejía u otra enfermedad cerebrovascular (16%), enfermedad vascular periférica (33%) o hipertensión en hombres de 65 años de edad y mayores (6%). Basalmente, 3,421 pacientes (17%) presentaban valores de LDL-C inferiores a 100 mg/dL, 953 de los cuales (5%) tenían valores de LDL-C inferiores a 80 mg/dL; 7,068 pacientes (34%) presentaban valores de 100 a 130 mg/dL, y 10,047 pacientes (49%) presentaban valores mayores de 130 mg/dL.

Los resultados HPS indicaron que ZOCOR 40 mg/día redujo significativamente: la mortalidad total y por CHD; los infartos miocárdicos no fatales, la apoplejía y los procedimientos de revascularización (coronaria y no coronaria) (véase la Tabla 1).

TABLA 1
Resumen de los Resultados del Estudio de Protección Cardíaca

Punto final	ZOCOR (N=10,269) n (%)†	Placebo (N=10,267) n (%)†	Reducción del riesgo (%) (IC del 95%)	Valor de p
Primario				
Mortalidad	1,328 (12.9)	1,507 (14.7)	13 (6-19)	p=0.0003
Mortalidad por CHD	587 (5.7)	707 (6.9)	18 (8-26)	p=0.0005
Secundario				
IM no fatal	357 (3.5)	574 (5.6)	38 (30-46)	p<0.0001
Apoplejía	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 otra no coronaria	450 (4.4)	532 (5.2)	16 (5-26)	p=0.006

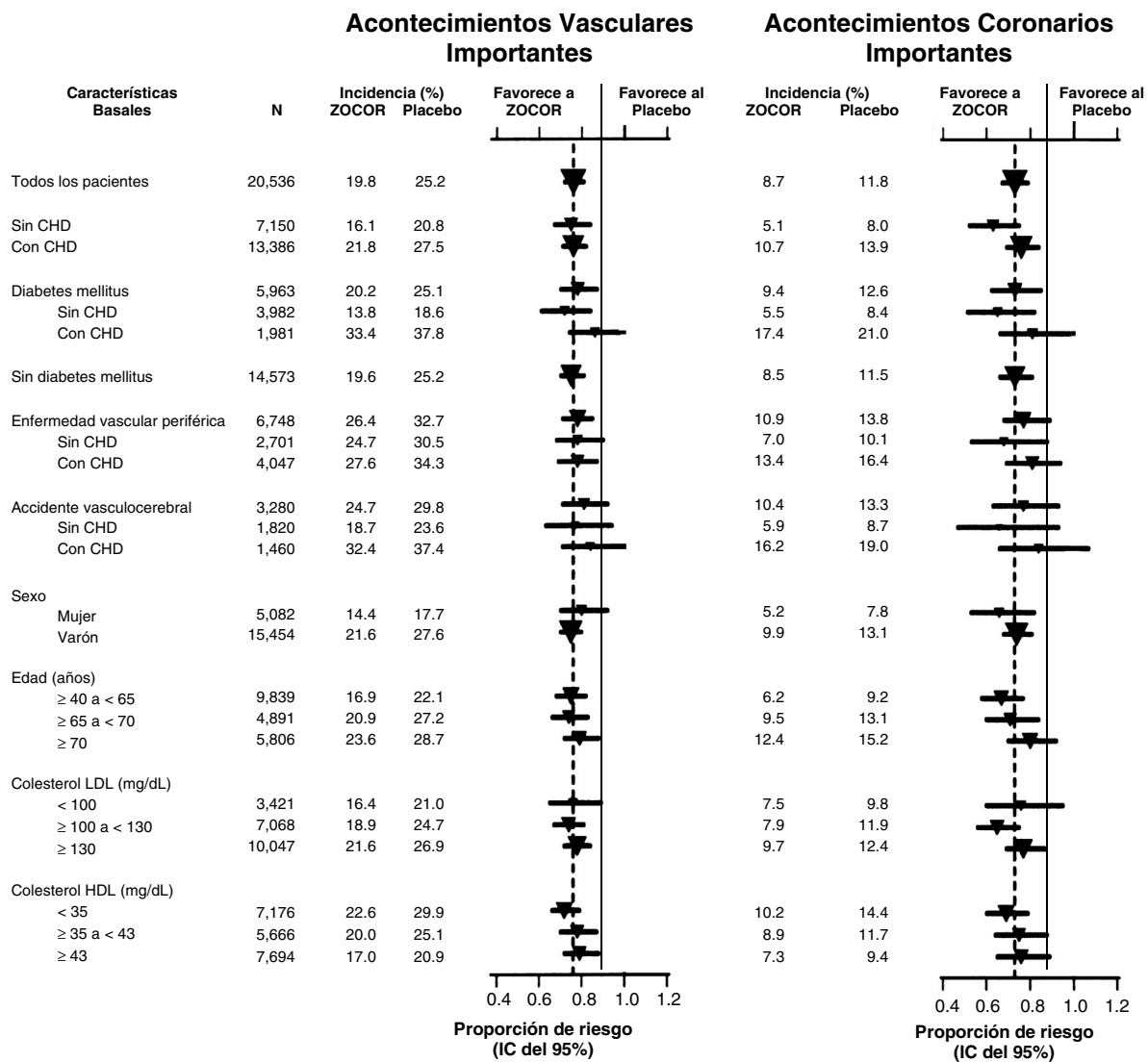
† n = número de pacientes con el acontecimiento indicado

Se definieron dos puntos finales compuestos para tener suficientes acontecimientos para evaluar las reducciones de riesgo relativas a través de una variedad de características basales (véase la Figura 1). Un elemento compuesto de acontecimientos coronarios importantes (MCE) comprendió mortalidad por CHD e IM no fatal (analizados por intervalo hasta el primer acontecimiento; 898 pacientes tratados con ZOCOR presentaron acontecimientos y 1,212 pacientes tratados con placebo presentaron acontecimientos). Un elemento compuesto de acontecimientos vasculares importantes (MVE) comprendió MCE, apoplejía y procedimientos de revascularización, que incluyeron procedimientos coronarios, periféricos y otros no coronarios (analizados por intervalo hasta el primer acontecimiento; 2,033 pacientes tratados con ZOCOR presentaron acontecimientos y 2,585 pacientes tratados con placebo presentaron acontecimientos). Se observaron reducciones significativas del riesgo relativo para ambos puntos finales compuestos (27% para MCE y 24% para MVE, p<0.0001). Además, el tratamiento con ZOCOR causó reducciones significativas en el riesgo relativo para todos los componentes de los

³ D.R. Taves, Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups [Minimización: nuevo método de asignar pacientes a grupos de tratamiento y control]. Clin. Pharmacol. Ther. 15 (1974), págs. 443-453

puntos finales compuestos. Las reducciones de riesgo causadas por ZOCOR en MCE y MVE fueron evidentes y uniformes independientemente de los antecedentes médicos relacionados con enfermedad cardiovascular al ingresar al estudio (es decir, CHD solamente, o enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes o hipertensión tratada, con o sin CHD), sexo, edad, valores de creatinina hasta el límite de ingreso de 2.3 mg/dL, valores basales de LDL-C, HDL-C, apolipoproteína B y A-1, medicamentos cardiovasculares concomitantes basales (es decir, aspirina, bloqueadores beta o bloqueadores de canal de calcio), estado de tabaquismo, ingestión de alcohol u obesidad. Los diabéticos mostraron reducciones del riesgo para MCE y MVE debidas al tratamiento con ZOCOR, independientemente de los valores de HbA1c u obesidad, observándose los efectos mayores para los diabéticos sin CHD.

Figura 1
Efectos del Tratamiento con ZOCOR sobre los Acontecimientos Vasculares Importantes y los Acontecimientos Coronarios Importantes en el HPS



N=número de pacientes en cada subgrupo. Los triángulos invertidos son cálculos de punto del riesgo relativo, con sus intervalos de confianza del 95% representados en forma de una línea. El área de un triángulo es proporcional al número de pacientes con MVE o MCE en el subgrupo en relación con el número con MVE o MCE, respectivamente, en toda la población del estudio. La línea vertical continua representa un riesgo relativo de uno. La línea vertical discontinua representa el cálculo del punto de riesgo relativo en toda la población del estudio.

Estudios Angiográficos

En el Estudio Multicéntrico Antiateroma, el efecto de la simvastatina sobre la aterosclerosis se evaluó mediante angiografía coronaria cuantitativa en pacientes hipercolesterolémicos con enfermedad coronaria. En este estudio aleatorio, a doble ciegas, controlado, los pacientes fueron tratados con 20 mg/día de simvastatina o placebo. Los angiogramas se evaluaron basalmente, a los dos y a los cuatro años. Los puntos finales coprimarios del estudio fueron el cambio medio por paciente en los diámetros mínimo y medio del lumen, indicando enfermedad focal y difusa, respectivamente. La simvastatina disminuyó significativamente la progresión de las lesiones según la medida en el angiograma del año 4 para ambos parámetros, así como según el cambio en el porcentaje del diámetro de la estenosis. Además, la simvastatina disminuyó significativamente la proporción de pacientes con lesiones nuevas y con oclusiones totales nuevas.

*Modificaciones de los Cuadros de Lípidos**Hipercolesterolemia primaria (Fredrickson tipos IIa y IIb)*

Se ha demostrado que ZOCOR es altamente efectivo para reducir el C total y el LDL-C en las formas familiares heterocigóticas y no familiares de hipercolesterolemia y en hiperlipidemia mixta. Se observó una respuesta marcada en 2 semanas, y la respuesta terapéutica máxima ocurrió en 4-6 semanas. Se mantuvo la respuesta durante la terapia crónica. Además, el mejoramiento en los niveles de lipoproteínas con ZOCOR mejoró la sobrevivencia de los pacientes con CHD e hipercolesterolemia tratados con 20-40 mg/día durante una mediana de 5.4 años.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar, ZOCOR, administrado en dosis sencilla por la noche (la dosis recomendada), fue similarmente efectivo a cuando se administró dos veces al día. ZOCOR disminuyó consecuentemente y significativamente el C total, LDL-C, la razón C total/HDL-C y la razón LDL-C/HDL-C. ZOCOR también disminuyó los triglicéridos y aumentó el HDL-C.

En la Tabla 2, se presentan los resultados de estudios que ilustran la respuesta promedio a simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta).

TABLA 2
 Respuesta Promedio en Pacientes con Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (mixta)
 (Cambio Porcentual Promedio a Partir del Valor Basal Después de 6 a 24 Semanas)

TRATAMIENTO	N	C TOTAL	LDL-C	HDL-C	TG [†]
<u>Estudio Comparativo de Dosis Menor</u> (Cambio % Promedio Semana 6)					
ZOCOR 5 mg q.p.m.	109	-19	-26	10	-12
ZOCOR 10 mg q.p.m.	110	-23	-30	12	-15
<u>Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina</u> (Cambio % Promedio Semana 6)					
Placebo	2223	-1	-1	0	-2
ZOCOR 20 mg q.p.m.	2221	-28	-38	8	-19
<u>Estudio Comparativo de Dosis Mayor</u> (Cambio % Promedio, Promediado Semanas 18 y 24)					
ZOCOR 40 mg q.p.m.	433	-31	-41	9	-18
ZOCOR 80 mg q.p.m.	664	-36	-47	8	-24
<u>Estudio Multicéntrico Hiperlipidemia Combinada</u> (Cambio % Promedio Semana 6)					
Placebo	125	1	2	3	-4
ZOCOR 40 mg q.p.m.	123	-25	-29	13	-28
ZOCOR 80 mg q.p.m.	124	-31	-36	16	-33

[†] cambio porcentual en la mediana

En el Estudio Comparativo de Dosis Mayor, la reducción promedio en LDL-C fue de 47% en la dosis de 80 mg. De los 664 pacientes asignados al azar a 80 mg, 475 con TG plasmáticos ≤ 200 mg/dL tuvieron una reducción mediana en TG de 21%, mientras en 189 pacientes con TG > 200 mg/dL, la reducción mediana en TG fue 36%. En estos estudios, se excluyeron los pacientes con TG > 350 mg/dL.

En el Estudio Multicéntrico de Hiperlipidemia Combinada, un estudio aleatorio, cruzado de 3 períodos, 130 pacientes con hiperlipidemia combinada (LDL-C > 130 mg/dL y TG: 300-700 mg/dL) fueron tratados con placebo, ZOCOR 40 y 80 mg/día durante 6 semanas. Dependiendo de la dosis, ZOCOR 40 y 80 mg/día, respectivamente, disminuyó el LDL-C promedio en un 29 y un 36% (placebo: +2%) y los niveles en la mediana de TG en un 28 y un 33% (placebo: 4%) y aumentó el HDL-C promedio en un 13 y un 16% (placebo: 3%) y la apolipoproteína A-I en un 8 y un 11% (placebo: 4%).

Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV)

En la Tabla 3, se presentan los resultados del análisis de un subgrupo en 74 pacientes con hiperlipidemia tipo IV de un estudio cruzado de 3 períodos, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 130 pacientes. Los valores basales de la mediana (mg/dL) para los pacientes de este estudio fueron: C total = 254, LDL-C = 135, HDL-C = 36, TG = 404, VLDL-C = 83 y no HDL-C = 215.

TABLA 3
Efectos Reductores de Lípidos de la Simvastatina, a Seis Semanas, en la Hiperlipidemia Tipo IV
Cambio Porcentual en la Mediana (25ª y 75ª percentila) a Partir del Valor Basal

TRATAMIENTO	N	C TOTAL	LDL-C	HDL-C	TG	VLDL-C	No HDL-C
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)

Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)

En la Tabla 4, se presentan los resultados del análisis de un subgrupo en 7 pacientes con hiperlipidemia tipo III (disbetalipoproteinemia) (apo E2/2) (VLDL-C/TG>0.25) de un estudio cruzado de 3 períodos, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 130 pacientes. En este estudio, los valores basales de la mediana (mg/dL) fueron: C total = 324, LDL-C = 121, HDL-C = 31, TG = 411, VLDL-C = 170 y no HDL-C = 291.

TABLA 4
Efectos Reductores de Lípidos de la Simvastatina, a Seis Semanas, en la Hiperlipidemia Tipo III
Cambio Porcentual en la Mediana (mín, máx) a Partir del Valor Basal

TRATAMIENTO	N	C Total	LDL-C + IDL	HDL-C	TG	VLDL-C + IDL	No HDL-C
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)

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica

En un estudio clínico controlado, 12 pacientes de 15-39 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica recibieron 40 mg/día de simvastatina en una dosis sencilla o en tres dosis divididas, u 80 mg/día en 3 dosis divididas. Once de los 12 pacientes tuvieron reducciones en el LDL-C. En los pacientes con reducciones, los cambios promedio de LDL-C con las dosis de 40 y 80 mg fueron 14% (rango 8% a 23%, mediana 12%) y 30% (rango 14% a 46%, mediana 29%), respectivamente. Un paciente tuvo un aumento de un 15% en LDL-C. Otro paciente con ausencia de función del receptor LDL-C tuvo una reducción de LDL-C de un 41% con la dosis de 80 mg.

Función Endocrina

En estudios clínicos, la simvastatina no impidió la reserva adrenal ni redujo significativamente la concentración de cortisol plasmático basal. En los estudios clínicos con simvastatina, se observaron pequeñas reducciones a partir del valor basal en la testosterona plasmática basal en hombres, un efecto que también se observó con otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA y con el agente secuestrante de ácido biliar colestiramina. No hubo efecto en los niveles de gonadotropina plasmática. En un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, no hubo efecto significativo con 80 mg de simvastatina en la respuesta de la testosterona plasmática a la gonadotropina coriónica humana (hCG). En otro estudio de 24 semanas, 20-40 mg de simvastatina no tuvieron efecto detectable alguno en la espermatogénesis. En el Estudio 4S, en el que se asignaron al azar 4,444 pacientes a simvastatina 20-40 mg/día o placebo por una mediana de duración de 5.4 años, la incidencia de eventos adversos de tipo sexual en varones en ambos grupos de tratamiento no fue

significativamente diferente. Dados estos factores, es poco probable que los cambios pequeños en la testosterona plasmática sean clínicamente significativos. Se desconocen los efectos, si alguno, en el eje hipofisario-gonádico en mujeres premenopáusicas.

Estudios Clínicos en Adolescentes

En un estudio a doble ciegas, controlado con placebo, 175 pacientes (99 varones adolescentes y 76 mujeres posmenáuricas) de 10-17 años de edad (edad media, 14.1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (heFH) fueron asignados aleatoriamente a simvastatina (n=106) o placebo (n=67) durante 24 semanas (estudio basal). La inclusión en el estudio requería un valor basal de LDL-C de 160 a 400 mg/dL y al menos un padre con un valor de LDL-C >189 mg/dL. La posología de simvastatina (una vez al día por la noche) fue de 10 mg durante las primeras 8 semanas, 20 mg durante las segundas 8 semanas y 40 mg posteriormente. En una extensión de 24 semanas, 144 pacientes decidieron continuar el tratamiento y recibieron 40 mg de simvastatina o placebo.

ZOCOR redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de C total, LDL-C y Apo B (véase la Tabla 5). Los resultados de la extensión a las 48 semanas fueron similares a los observados en el estudio basal.

TABLA 5
Efectos Reductores de Lípidos de la Simvastatina en Pacientes Adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica
(Cambio Porcentual Medio desde el Valor Basal)

Posología	Duración	N		C total	LDL-C	HDL-C	TG [†]	Apo B
Placebo	24 semanas	67	% de cambio desde el valor basal (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)
			Basal media, mg/dL (DE)	278.6 (51.8)	211.9 (49.0)	46.9 (11.9)	90.0 (50.7)	186.3 (38.1)
			% de cambio desde el valor basal (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)
ZOCOR	24 semanas	106	Basal media, mg/dL (DE)	270.2 (44.0)	203.8 (41.5)	47.7 (9.0)	78.3 (46.0)	179.9 (33.8)

[†] cambio porcentual en la mediana

Después de 24 semanas de tratamiento, el valor LDL-C medio logrado fue de 124.9 mg/dL (64.0-289.0 mg/dL) en el grupo tratado con 40 mg de ZOCOR en comparación con 207.8 mg/dL (128.0-334.0 mg/dL) en el grupo tratado con placebo.

La inocuidad y eficacia de dosis superiores a 40 mg diarios no han sido estudiadas en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. La eficacia del tratamiento con simvastatina a largo plazo en la niñez, para reducir la morbilidad y mortalidad en la vida adulta no ha sido establecida.

INDICACIONES Y USO

Los agentes modificadores de lípidos deben usarse además de una dieta con restricciones en grasas saturadas y colesterol (véase las Normas Terapéuticas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol [NCEP], a continuación).

En pacientes con CHD o con riesgo elevado de CHD, ZOCOR puede instituirse en forma simultánea con la dieta.

Reducciones en el Riesgo de Mortalidad por CHD y Acontecimientos Cardiovasculares

En pacientes con riesgo elevado de acontecimientos coronarios debido a enfermedad coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, historia de apoplejía u otra enfermedad cerebrovascular, ZOCOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total al reducir las muertes por CHD.
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y de apoplejía.
- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

Pacientes con Hipercolesterolemia que Necesitan Modificar los Cuadros Lípidos

ZOCOR está indicado para:

- Reducir los niveles elevados de C total, LDL-C, Apo B y TG, y para aumentar el HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson tipos IIa y IIb⁴).
- Tratar pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia Fredrickson tipo IV).
- Tratar pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia Fredrickson tipo III).
- Reducir el C total y el LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como adyuvante de otros tratamientos de reducción de lípidos (p. ej. aféresis de LDL) o si no están disponibles tales tratamientos.

Pacientes Adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HeFH)

ZOCOR está indicado como coadyuvante a la dieta, para reducir los valores de C total, LDL-C y Apo B en varones adolescentes y mujeres con al menos un año posmenarquia, de 10-17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, si después de un período adecuado de prueba de terapia dietética están presentes los siguientes hallazgos:

1. El colesterol LDL sigue ≥ 190 mg/dL o
2. El colesterol LDL sigue ≥ 160 mg/dL y
 - Hay una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura (CVD) o
 - Otros dos o más factores de riesgo de CVD están presentes en el paciente adolescente.

La meta mínima de tratamiento en pacientes pediátricos y adolescentes consiste en lograr un valor medio de LDL-C de < 130 mg/dL. La edad óptima a la cual se debe iniciar la terapia reductora de lípidos para disminuir el riesgo de CAD sintomática del adulto no ha sido determinada.

Recomendaciones Generales

Antes de iniciar la terapia con simvastatina, se deben excluir las causas secundarias de hipercolesterolemia (p. ej. hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia de fármacos, alcoholismo) y se debe realizar un perfil de lípidos para medir el C total, el HDL-C y los TG. Para pacientes con TG menores de 400 mg/dL (< 4.5 mmol/L), el LDL-C se puede estimar utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{LDL-C} = \text{C total} - [(0.20 \times \text{TG}) + \text{HDL-C}]$$

Para niveles de TG > 400 mg/dL (> 4.5 mmol/L), esta ecuación es menos precisa y las concentraciones de LDL-C se deben determinar por ultracentrifugación. En muchos pacientes

⁴ Clasificación de hiperlipoproteinemias

Tipo	Lipoproteínas elevadas	Elevaciones de lípidos	
		mayores	menores
I (raro)	quilomicrones	TG	$\uparrow \rightarrow \text{C}$
IIa	LDL	C	–
IIb	LDL, VLDL	C	TG
III (raro)	IDL	C/TG	–
IV	VLDL	TG	$\uparrow \rightarrow \text{C}$
V (raro)	quilomicrones, VLDL	TG	$\uparrow \rightarrow \text{C}$

C = colesterol, TG = triglicéridos,
LDL = lipoproteína de baja densidad,
VLDL = lipoproteína de muy baja densidad,
IDL = lipoproteína de densidad intermedia.

hipertrigliceridémicos, el LDL-C puede estar bajo o normal, a pesar de un C total elevado. En tales casos ZOCOR no está indicado.

Las determinaciones de lípidos se deben realizar a intervalos de no menos de cuatro semanas y se debe ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta del paciente a la terapia.

En la Tabla 6 se resumen las Guías de Tratamiento del NCEP:

TABLA 6
Guías de Tratamiento del NCEP:
Metas y Límites para LDL-C, para Cambios Terapéuticos en el Estilo de Vida
y Tratamiento Farmacológico en Diversas Categorías de Riesgo

Categoría de Riesgo	Meta LDL (mg/dL)	Concentración de LDL a la que se deben Iniciar Cambios Terapéuticos en el Estilo de Vida (mg/dL)	Concentración de LDL a la que se debe Considerar Tratamiento Farmacológico (mg/dL)
CHD† o equivalentes de riesgo de CHD (Riesgo en 10 años >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129, fármaco optativo)‡
2+ factores de riesgo (Riesgo en 10 años ≤20%)	<130	≥130	Riesgo en 10 años 10-20%: ≥130 Riesgo en 10 años <10%: ≥160
0-1 Factor de riesgo§	<160	≥160	≥190 (160-189: fármaco reductor de LDL optativo)

† CHD, enfermedad coronaria

‡ Algunas autoridades recomiendan usar fármacos reductores de LDL en esta categoría si no se puede lograr una concentración de LDL-C de <100 mg/dL mediante cambios terapéuticos en el estilo de vida. Otras prefieren usar fármacos que modifiquen principalmente los triglicéridos y el HDL-C, p. ej., ácido nicotínico o fibrato. El juicio clínico también puede considerar diferir el tratamiento farmacológico en esta subcategoría.

§ Casi todas las personas con 0-1 factor de riesgo tienen un riesgo de 10 años <10%; por consiguiente, no es necesario evaluar el riesgo a 10 años en individuos con 0-1 factor de riesgo.

Después de haberse alcanzado la meta de LDL-C, si el valor de TG todavía es ≥200 mg/dL, el valor no-HDL-C (C total menos HDL-C) se vuelve una meta secundaria de la terapia. Las metas no HDL-C se establecen a 30 mg/dL más que las metas de LDL-C para cada categoría de riesgo.

Al momento de una hospitalización a causa de un evento coronario agudo, se puede considerar el inicio de la terapia con fármacos al dar de alta al paciente si el LDL-C es ≥ 130 mg/dL (véase Guías de Tratamiento del NCEP, arriba).

La clasificación NCEP de los niveles de colesterol en pacientes pediátricos con una historia familiar de hipercolesterolemia o de enfermedad cardiovascular prematura se resume en la Tabla 7.

TABLA 7
Clasificación NCEP de Niveles de Colesterol en Pacientes Pediátricos
con una Historia Familiar de HeFH o de CVD Prematura

Categoría	C total (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
Aceptable	<170	<110
Marginal	170-199	110-129
Alto	≥200	≥130

Puesto que la meta de tratamiento es reducir el LDL-C, el NCEP recomienda que se utilicen los niveles de LDL-C para iniciar el tratamiento y evaluar la respuesta al mismo. Sólo si no están disponibles los niveles de LDL-C, se debe usar el C total para dar seguimiento a la terapia.

ZOCOR está indicado para reducir los niveles de LDL-C y TG en pacientes con hiperlipidemia Tipo IIb (en la que la hipercolesterolemia es la anomalía principal). Sin embargo,

no se ha estudiado en condiciones en las que la anomalía principal es la elevación de los quilomicrones (es decir, hiperlipidemia Fredrickson tipos I y V).⁴

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas séricas (véase ADVERTENCIAS).

Embarazo y lactancia. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los medicamentos reductores de lípidos durante el embarazo debería tener un impacto leve en los resultados de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Además, el colesterol y otros productos de la ruta de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo del feto, incluyendo la síntesis de esteroides y de membranas celulares. Dada la capacidad de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA, como ZOCOR, para disminuir la síntesis de colesterol y, posiblemente, de otros productos de la ruta de la biosíntesis del colesterol, ZOCOR está contraindicado durante el embarazo y en madres lactantes. **ZOCOR debe administrarse a mujeres en edad de concebir sólo si es muy poco probable que queden embarazadas.** Si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe discontinuar ZOCOR inmediatamente e informar a la paciente del riesgo potencial al feto (véase PRECAUCIONES, *Embarazo*).

ADVERTENCIAS

Miopatía/Rabdomiólisis

Como es el caso con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la simvastatina causa en ocasiones miopatías manifestadas como dolor muscular, sensibilidad al tacto o debilidad con creatina cinasa (CK) superior a 10 veces el límite superior de la normal (LSN). A veces, la miopatía toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria y, en raros casos, ha sobrevenido la muerte. El riesgo de miopatía aumenta con las concentraciones plasmáticas elevadas de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa.

• **El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de simvastatina y los siguientes:**

Inhibidores potentes de CYP3A4: Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona o grandes cantidades de jugo de toronja (>1 cuarto de galón diariamente), particularmente con dosis elevadas de simvastatina (véase más abajo; FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Farmacocinética*; PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*, *Interacciones con CYP3A4*).

Otros fármacos:

Gemfibrozil, particularmente con dosis elevadas de simvastatina (véase más abajo; PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*, *Interacciones con fármacos reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran por sí solos*; DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Otros fármacos reductores de lípidos (otros fibratos o ≥ 1 g/día de niacina) que pueden causar miopatía cuando se administran por sí solos (véase más abajo; PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*, *Interacciones con fármacos reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran por sí solos*).

Danazol, particularmente con dosis elevadas de simvastatina (véase más abajo; PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*, *Otras interacciones con fármacos*).

Amiodarona o verapamil con dosis elevadas de simvastatina (véase más abajo; PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos, Otras interacciones con fármacos*). En un estudio clínico en progreso, se informó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían 80 mg de simvastatina y amiodarona. En un análisis de estudios clínicos en que participaron 25,248 pacientes tratados con 20 a 80 mg de simvastatina, la incidencia de miopatía fue mayor en pacientes que recibieron verapamil y simvastatina (4/635; 0.63%) que en los que tomaron simvastatina sin un bloqueante de canal de calcio (13/21,224; 0.061%).

- **El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis.** La incidencia en estudios clínicos en los cuales se vigilaron estrechamente los pacientes y se excluyeron algunos fármacos interactuantes, ha sido de aproximadamente 0.02% a 20 mg, 0.07% a 40 mg y 0.3% a 80 mg.

Por consiguiente:

1. Debe evitarse el uso concomitante de simvastatina con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona o grandes cantidades de jugo de toronja (>1 cuarto de galón diariamente). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina no puede evitarse, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso terapéutico. El uso concomitante con otros medicamentos rotulados como poseedores de un efecto inhibidor potente sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas debe evitarse a menos que los beneficios del tratamiento combinado sobrepasen el riesgo mayor.

2. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que reciben medicamentos concomitantes con gemfibrozil. El uso combinado de simvastatina con gemfibrozil debe evitarse a menos que los beneficios probablemente sean mayores que el aumento del riesgo de esta combinación farmacológica. Se debe actuar con precaución al recetar otros fármacos reductores de lípidos (otros fibratos o dosis reductoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina) con simvastatina, ya que estos agentes pueden causar miopatía cuando se administran por sí solos. **Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de mayores alteraciones de las concentraciones de lípidos por el uso combinado de simvastatina con fibratos o niacina y los riesgos potenciales de estas combinaciones.** El añadido de fibratos o niacina a la simvastatina típicamente ofrece poca reducción adicional en el LDL-C, pero tal vez se obtengan más reducciones de TG y más aumentos en HDL-C.

3. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que reciben medicamentos concomitantes con ciclosporina o danazol. Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios del uso de simvastatina en pacientes que reciben ciclosporina o danazol y el riesgo de estas combinaciones.

4. La dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciben medicamentos concomitantes con amiodarona o verapamil. El uso combinado de simvastatina a dosis mayores de 20 mg diarios con amiodarona o verapamil debe evitarse a menos que el beneficio clínico probablemente supere el riesgo mayor de miopatía.

5. Todos los pacientes que inicien tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina se esté aumentando, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y recibir instrucciones de informar sin demora cualquier dolor muscular, sensibilidad al tacto o debilidad muscular sin explicaciones. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o se sospecha una miopatía. La presencia de estos síntomas y/o de una concentración de CK >10 veces el LSN indica miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes suspendieron sin demora el tratamiento, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Pueden considerarse determinaciones

periódicas de CK en pacientes que instituyen tratamiento con simvastatina o cuya dosis se está aumentando, pero no hay seguridad de que tal vigilancia evite la miopatía.

6. Muchos de los pacientes que desarrollaron rhabdomiólisis con el tratamiento con simvastatina habían presentado historiales médicos complicados, que incluyeron insuficiencia renal normalmente como consecuencia de diabetes mellitus de larga duración. Tales pacientes merecen una vigilancia más estrecha. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y cuando ocurra cualquier afección médica o quirúrgica importante.

Disfunción Hepática

Han ocurrido aumentos persistentes (a más de 3 veces el LSN) de las transaminasas séricas en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron simvastatina en los estudios clínicos. Cuando se interrumpió o se discontinuó el tratamiento con fármacos en estos pacientes, los niveles de transaminasa, en general, disminuyeron lentamente hasta los niveles pretratamiento. Los aumentos no estuvieron asociados con ictericia ni con otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad.

En el Estudio 4S (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos*), el número de pacientes con más de una elevación en las transaminasas a > 3 veces LSN, durante el curso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos de simvastatina y de placebo (14 [0.7%] vs. 12 [0.6%]). La elevación en las transaminasas tuvo como resultado la discontinuación de la terapia en 8 pacientes del grupo de simvastatina (n=2,221) y en 5 en el grupo de placebo (n=2,223). De los 1,986 pacientes en el Estudio 4S tratados con simvastatina que tenían pruebas de función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) normales en la línea de base, sólo 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas en sus LFT a > 3 veces LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones en las transaminasas durante los 5.4 años (mediana de seguimiento) del estudio. Entre estos 8 pacientes, 5 desarrollaron inicialmente estas anomalías en el primer año. Todos los pacientes en este estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fue titulado a 40 mg.

En 2 estudios clínicos controlados de 1,105 pacientes, la incidencia, en 12 meses, de elevación persistente en la transaminasa hepática, independientemente de la relación con el fármaco, fue de 0.9% y de 2.1% con dosis de 40 y 80 mg, respectivamente. Ningún paciente desarrolló anomalías persistentes en la función hepática después de los 6 meses iniciales de tratamiento con una dosis dada.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante cuando esté clínicamente indicado. A los pacientes titulados a la dosis de 80 mg se les debe realizar una prueba adicional antes de la titulación, 3 meses después de la titulación a la dosis de 80 mg y periódicamente después (p. ej., semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe dar seguimiento a los pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de las transaminasas con una segunda evaluación de función hepática para confirmar el hallazgo y, de ahí en adelante, realizar pruebas de función hepática frecuentes hasta que la(s) anomalía(s) retornen a lo normal. Si persisten los aumentos en AST o en ALT de 3 veces LSN o más, se recomienda la suspensión de la terapia con ZOCOR.

El fármaco debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o que tienen historial anterior de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o las elevaciones sin explicación en las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Al igual que con otros agentes reductores de lípidos, se han informado elevaciones moderadas (menos de 3 veces LSN) en las transaminasas séricas luego de la terapia con simvastatina. Estos cambios se presentaron inmediatamente después del inicio de la terapia con simvastatina, fueron a menudo transitorios, no estuvieron acompañados de otros síntomas y no requirieron la interrupción del tratamiento.

PRECAUCIONES

Generales

La simvastatina puede causar elevación de los niveles de CK y de transaminasas (véase ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS). Esto se debe tomar en consideración en el diagnóstico diferencial de dolor de pecho en un paciente en terapia con simvastatina.

Información para los Pacientes

Se les debe advertir a los pacientes acerca de las sustancias que no se deben tomar concomitantemente con simvastatina y dárseles instrucciones de informar sin demora sobre la ocurrencia de dolor, sensibilidad al tacto o debilidad muscular sin explicaciones (véase la lista siguiente y las ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*). También se debe aconsejar a los pacientes que informen a otros médicos que prescriban un nuevo medicamento de que están tomando ZOCOR.

Interacciones de Fármacos

Interacciones con CYP3A4

La simvastatina es metabolizada por CYP3A4 pero no tiene actividad inhibitoria de CYP3A4, por consiguiente no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros agentes metabolizados por CYP3A4. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (véase a continuación) aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación de la simvastatina.

Véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética.

Itraconazol

Ketoconazol

Eritromicina

Claritromicina

Telitromicina

Inhibidores de la proteasa del VIH

Nefazodona

Ciclosporina

Grandes cantidades de jugo de toronja (>1 cuarto de galón diario)

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

Véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*.

El riesgo de miopatía aumenta con gemfibrozil (**véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**) y en menor medida con otros fibratos y niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día).

Otras interacciones con fármacos

Danazol: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol, particularmente con dosis elevadas de simvastatina (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Amiodarona o verapamil: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamil con dosis elevadas de simvastatina (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Propranolol: En voluntarios varones saludables hubo una disminución significativa en el $C_{m\acute{a}x}$ promedio, pero no hubo cambio en el AUC, para los inhibidores totales y activos de la simvastatina con la administración concomitante de dosis sencillas de ZOCOR y propranolol. La pertinencia clínica de este hallazgo no está clara. No se afectó la farmacocinética de los enantiómeros de propranolol.

Digoxina: La administración concomitante de una dosis sencilla de digoxina en voluntarios varones saludables que recibieron simvastatina tuvo como resultado una elevación leve (menos

de 0.3 ng/mL) en las concentraciones de digoxina en el plasma (según medidas por radioinmunoensayo) en comparación con la administración concomitante de placebo y digoxina. Se debe dar seguimiento apropiado a los pacientes que toman digoxina cuando se inician en la simvastatina.

Warfarina: En dos estudios clínicos, uno con voluntarios normales y el otro con pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), aumentó de un valor basal de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los estudios de voluntarios y de pacientes, respectivamente. Con otros inhibidores de reductasa, se ha informado sangrado clínicamente evidente y/o aumento en el tiempo de protrombina en unos cuantos pacientes que tomaban anticoagulantes cumarínicos concomitantemente. En dichos pacientes, se debe determinar el tiempo de protrombina antes de comenzar la simvastatina y con la frecuencia suficiente durante el inicio de la terapia para garantizar que no haya alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez se haya documentado un tiempo estable de protrombina, se pueden vigilar los tiempos de protrombina a los intervalos recomendados, por lo general, para pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se descontinúa o se cambia la dosis de simvastatina, se debe repetir el mismo procedimiento. No se ha asociado la terapia de simvastatina con sangrado o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Toxicidad del Sistema Nervioso Central (CNS, por sus siglas en inglés)

Se observó degeneración del nervio óptico en perros clínicamente normales tratados con simvastatina durante 14 semanas con 180 mg/kg/día, una dosis que produjo niveles plasmáticos promedio del fármaco alrededor de 12 veces mayores que el nivel plasmático promedio del fármaco en humanos que toman 80 mg/día.

Un fármaco químicamente similar en esta clase también produjo degeneración del nervio óptico (degeneración Walleriana de las fibras retinogenuculadas) en perros clínicamente normales, de manera dependiente de la dosis, comenzando a los 60 mg/kg/día, una dosis que produjo niveles plasmáticos promedio del fármaco alrededor de 30 veces mayores que el nivel plasmático promedio del fármaco en humanos que toman la dosis recomendada más alta (según medido por la actividad inhibitoria enzimática total). Este mismo fármaco también produjo degeneración vestibulococlear tipo Walleriana y cromatólisis de las células ganglionares retinianas en perros tratados durante 14 semanas con 180 mg/kg/día, una dosis que tuvo como resultado un nivel plasmático promedio del fármaco similar al observado con la dosis de 60 mg/kg/día.

Se observaron lesiones vasculares del CNS, caracterizadas por hemorragia y edema perivascular, infiltración de células mononucleares en los espacios perivasculares, depósitos perivasculares de fibrina y necrosis de vasos pequeños en perros tratados con simvastatina con dosis de 360 mg/kg/día, una dosis que produjo niveles plasmáticos promedio del fármaco alrededor de 14 veces más altos que los niveles plasmáticos promedio del fármaco en humanos que toman 80 mg/día. Se han observado lesiones vasculares del CNS similares con varios otros fármacos de esta clase.

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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 72 semanas, se administraron dosis diarias de 25, 100 y 400 mg/kg de peso corporal, de simvastatina a ratones, lo que tuvo como resultado niveles plasmáticos promedio del fármaco aproximadamente 1, 4 y 8 veces más altos que el nivel plasmático promedio del fármaco en humanos, respectivamente (como actividad inhibitoria total a base del AUC) después de una dosis oral de 80 mg. Los carcinomas del hígado aumentaron significativamente en las hembras que recibían dosis altas y en los machos que recibían dosis medianas y altas con una incidencia máxima de 90% en los machos. La incidencia de adenomas del hígado aumentó significativamente en las hembras que recibían dosis medianas y altas. El tratamiento con el fármaco también aumentó significativamente la incidencia de adenomas del

pulmón en los machos y hembras que recibían dosis medianas y altas. Los adenomas de la glándula Harderiana (una glándula del ojo de los roedores) fueron significativamente mayores en los ratones que recibían dosis altas que en los controles. No se observó evidencia de un efecto tumorígeno con 25 mg/kg/día.

En un estudio separado de carcinogenicidad de 92 semanas en ratones con dosis de hasta 25 mg/kg/día, no se observó evidencia de efecto tumorígeno (los niveles plasmáticos promedio del fármaco fueron 1 vez mayor que en los humanos que recibieron 80 mg de simvastatina según medido por el AUC).

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

Un segundo estudio de dos años sobre carcinogenicidad en ratas con dosis de 50 y 100 mg/kg/día produjo adenomas y carcinomas hepatocelulares (en ratas hembra con ambas dosis y en ratas macho con 100 mg/kg/día). Los adenomas de las células foliculares de tiroides aumentaron en los machos y en las hembras con ambas dosis; los carcinomas de las celulares foliculares de tiroides aumentaron en las hembras con 100 mg/kg/día. El aumento en la incidencia de neoplasmas de tiroides parece armonizar con los hallazgos de otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA. Estos niveles de tratamiento representaban niveles plasmáticos del fármaco (AUC) de aproximadamente 7 y 15 veces (machos) y 22 y 25 veces (hembras) la exposición plasmática promedio del fármaco en humanos después de una dosis diaria de 80 mg.

No se observó evidencia de mutagenicidad en una prueba (Ames) de mutagenicidad microbiana con o sin activación metabólica del hígado en ratas o en ratones. Tampoco se observó evidencia de daño al material genético en un ensayo de elución alcalina *in vitro* en el que se utilizaron hepatocitos de rata, ni en un estudio sobre mutaciones ulteriores de células V-79 de mamífero, ni en un estudio *in vitro* sobre aberraciones cromosómicas de las células CHO, ni en un ensayo *in vivo* sobre aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratones.

Hubo una disminución de la fertilidad en las ratas macho tratadas con simvastatina durante 34 semanas con 25 mg/kg de peso corporal (4 veces el nivel máximo de exposición humana, a base del AUC, en pacientes que toman 80 mg/día); sin embargo, no se observó este efecto durante un estudio de fertilidad subsiguiente en el que se administró la simvastatina a este mismo nivel de dosificación en ratas macho durante 11 semanas (el ciclo completo de espermatogénesis incluyendo la maduración del epidídimo). No se observaron cambios microscópicos en los testículos de las ratas en ninguno de los dos estudios. Con 180 mg/kg/día, (lo que produce niveles de exposición 22 veces más altos que los niveles en humanos que toman 80 mg/día, a base del área de superficie, mg/m²), se observó degeneración de los túbulos seminíferos (necrosis y pérdida del epitelio espermatogénico). En perros, hubo atrofia testicular relacionada con el fármaco, disminución de la espermatogénesis, degeneración espermatocítica y formación de células gigantes con 10 mg/kg/día, (aproximadamente 2 veces la exposición humana, a base del AUC, con 80 mg/día). No está clara la importancia clínica de estos hallazgos.

Embarazo

Embarazo Categoría X

Véase CONTRAINDICACIONES.

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas.

La simvastatina no fue teratogena en ratas con dosis de 25 mg/kg/día o en conejos con dosis de hasta 10 mg/kg diarios. Estas dosis resultaron en 3 veces (rata) o 3 veces (conejo) la exposición humana a base de la superficie de área, mg/m². Sin embargo, en estudios con otro inhibidor de reductasa HMG-CoA estructuralmente relacionado, se observaron malformaciones esqueléticas en ratas y ratones.

En raras ocasiones, se han recibido informes sobre anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a los inhibidores de la reductasa HMG-CoA. En un análisis⁵ de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a ZOCOR o a otro inhibidor de reductasa HMG-CoA estructuralmente relacionado, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no sobrepasaron lo que se esperaría en la población general. El número de casos es adecuado sólo para excluir un aumento de 3 a 4 veces las anomalías congénitas sobre la incidencia de trasfondo. En un 89% de los embarazos seguidos prospectivamente, se inició el tratamiento con el fármaco antes del embarazo y se discontinuó en algún punto durante el primer trimestre cuando se identificó el embarazo. Puesto que no se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas y no hay beneficio evidente de la terapia con ZOCOR durante el embarazo (véase CONTRAINDICACIONES), el tratamiento se debe discontinuar tan pronto se reconozca el embarazo. ZOCOR se debe administrar a mujeres con potencial de quedar embarazadas sólo cuando estas pacientes tengan muy poca probabilidad de concebir y se les haya informado sobre los riesgos potenciales.

Madres Lactantes

No se conoce si la simvastatina se elimina en la leche humana. Puesto que una pequeña cantidad de otro fármaco en esta clase se elimina en la leche humana y dado el potencial de reacciones adversas serias en bebés lactantes, las mujeres que toman simvastatina no deben lactar a sus bebés (véase CONTRAINDICACIONES).

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de la simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, fueron evaluadas en un estudio clínico controlado en varones adolescentes y en mujeres al menos 1 año posmenarquia. Los pacientes tratados con simvastatina presentaron un cuadro de experiencias adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. **No se han estudiado dosis mayores de 40 mg en esta población.** En este estudio controlado limitado no hubo un efecto detectable sobre el crecimiento ni la maduración sexual en los varones o mujeres adolescentes ni efecto alguno sobre la duración del ciclo menstrual en las mujeres. Véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos en Adolescentes*; REACCIONES ADVERSAS, *Pacientes Adolescentes*, y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, *Adolescentes (10-17 años de edad) con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica*. Debe aconsejarse a las mujeres adolescentes sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras reciben tratamiento con simvastatina (véase CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, *Embarazo*). La simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años de edad, ni en niñas premenárquicas.

Uso Geriátrico

Un estudio farmacocinético con simvastatina demostró que el nivel plasmático promedio de la actividad inhibidora de la reductasa HMG-CoA era aproximadamente 45% mayor en pacientes ancianos de 70-78 años de edad, en comparación con pacientes de 18-30 años de edad. En el estudio 4S, 1,021 (23%) de 4,444 pacientes tenían 65 años de edad o más. En 4S, la eficacia reductora de lípidos fue al menos igualmente alta en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes. En este estudio, ZOCOR redujo significativamente la mortalidad total y la mortalidad por CHD en pacientes ancianos con antecedentes de CHD. En el HPS, el 52% de los pacientes eran ancianos (4,891 pacientes de 65-69 años de edad y 5,806 pacientes de 70 años o más). Las reducciones del riesgo relativo de muerte por CHD, IM no fatal, procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria y apoplejía fueron similares en pacientes mayores y más jóvenes (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el HPS, entre 32,145 pacientes que ingresaron al período activo de inducción, hubo 2 casos de miopatía/rabdomiólisis; estos pacientes tenían 67 y 73 años. Entre los 7 casos de miopatía/rabdomiólisis entre 10,269 pacientes asignados a simvastatina, 4 tenían 65 años o más de edad (basalmente) uno de los

⁵ Manson, J.M., Freyssinges, C., Ducrocq, M.B., Stephenson, W.P., Postmarketing Surveillance of Lovastatin and Simvastatin Exposure During Pregnancy [Farmacovigilancia de la exposición a lovastatina y simvastatina durante el embarazo], *Reproductive Toxicology*, 10(6):439-446, 1996.

cuales era mayor de 75 años. No hubo diferencias generales en la inocuidad entre los pacientes mayores y más jóvenes en el estudio 4S o HPS.

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos controlados pre-mercadeo y en sus extensiones abiertas (2,423 pacientes con una duración promedio de seguimiento de aproximadamente 18 meses), se discontinuó un 1.4% de los pacientes debido a experiencias adversas atribuibles a ZOCOR. Las reacciones adversas han sido, en general, leves y transitorias. ZOCOR ha sido evaluado para reacciones adversas serias en más de 21,000 pacientes y, en general, se tolera bien.

Experiencias Clínicas Adversas

En adultos

En la Tabla 8 se presentan las experiencias adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron con una incidencia de un 1% o más en pacientes adultos tratados con ZOCOR en estudios clínicos controlados.

TABLA 8
Experiencias Adversas en los Estudios Clínicos
Incidencia de 1 Por Ciento o Mayor, Independientemente de la Causalidad

	ZOCOR (N = 1,583) %	Placebo (N = 157) %	Colestiramina (N = 179) %
<i>Cuerpo completo</i>			
Dolor abdominal	3.2	3.2	8.9
Astenia	1.6	2.5	1.1
<i>Gastrointestinal</i>			
Estreñimiento	2.3	1.3	29.1
Diarrea	1.9	2.5	7.8
Dispepsia	1.1	—	4.5
Flatulencia	1.9	1.3	14.5
Náusea	1.3	1.9	10.1
<i>Sistema Nervioso/Psiquiátrico</i>			
Dolor de cabeza	3.5	5.1	4.5
<i>Respiratorio</i>			
Infección del tracto respiratorio superior	2.1	1.9	3.4

Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina

Experiencias clínicas adversas

En el Estudio 4S (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos*) en el que participaron 4,444 pacientes tratados con 20-40 mg/día de ZOCOR (n=2,221) o con placebo (n=2,223), los perfiles de seguridad y de tolerancia fueron comparables entre los grupos durante la mediana de duración del estudio de 5.4 años. En la Tabla 9 se presentan las experiencias clínicas adversas informadas como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco en $\geq 0.5\%$ en cualquiera de los dos grupos de tratamiento.

TABLA 9
Experiencias Clínicas Adversas Relacionadas con el Fármaco en el Estudio 4S
Incidencia de 0.5 Por Ciento o Mayor

	ZOCOR (N = 2,221) %	Placebo (N = 2,223) %
<i>Cuerpo completo</i>		
Dolor abdominal	0.9	0.9
<i>Gastrointestinal</i>		
Diarrea	0.5	0.3
Dispepsia	0.6	0.5
Flatulencia	0.9	0.7
Náusea	0.4	0.6
<i>Músculo Esquelético</i>		
Mialgia	1.2	1.3
<i>Piel</i>		
Eczema	0.8	0.8
Prurito	0.5	0.4
Erupción	0.6	0.6
<i>Sentidos Especiales</i>		
Cataratas	0.5	0.8

Estudio de Protección Cardíaca
Experiencias clínicas adversas

En el HPS (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos*) en que participaron 20,536 pacientes tratados con 40 mg/día de ZOCOR (n=10,269) o placebo (n=10,267), los cuadros de inocuidad fueron similares entre los pacientes tratados con ZOCOR y los tratados con placebo durante los 5 años medios del estudio. En este extenso estudio, solamente se registraron los acontecimientos adversos graves y las suspensiones debidas a cualquier acontecimiento adverso. Los índices de suspensión debida a experiencias adversas fueron similares (4.8% en pacientes tratados con ZOCOR en comparación con 5.1% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue <0.1% en pacientes tratados con ZOCOR.

Se han informado los siguientes efectos con fármacos pertenecientes a esta clase. No todos los efectos mencionados a continuación se han asociado necesariamente con la terapia de simvastatina.

Esqueléticos: calambres musculares, mialgia, miopatía, rabdomiólisis, artralgias.

Neurológicos: disfunción de ciertos nervios craneales (incluyendo la alteración del gusto, el deterioro del movimiento extraocular, paresis facial), temblor, mareo, vértigo, pérdida de memoria, parestesia, neuropatía periférica, perlesía de los nervios periféricos, perturbaciones psíquicas, ansiedad, insomnio, depresión.

Reacciones de Hipersensibilidad: Rara vez, se ha informado un síndrome de hipersensibilidad evidente que haya incluido una o más de las siguientes características: anafilaxis, angioedema, síndrome de tipo lupus eritematoso, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positivo, aumento en el ESR, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, rubor, malestar general, disnea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluso síndrome Stevens-Johnson.

Gastrointestinales: pancreatitis, hepatitis, incluso hepatitis crónica activa, ictericia colestática, cambios grasos en el hígado y, rara vez, cirrosis, necrosis hepática fulminante y hepatoma; anorexia, vómito.

Piel: alopecia, prurito. Se ha informado una diversidad de cambios epidérmicos (p. ej., nódulos, decoloración, resequeadad de la piel/membranas mucosas, cambios en pelo/uñas).

Reproductivos: ginecomastia, pérdida de la libido, disfunción eréctil.

Ojos: progresión de las cataratas (opacidades del lente), oftalmoplegia.

Anomalías de Pruebas de Laboratorio: elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina, γ -glutamyl transpeptidasa y bilirubina; anomalías de la función tiroidea.

Pruebas de Laboratorio

Se han observado aumentos persistentes marcados en las transaminasas séricas (véase ADVERTENCIAS, *Disfunción Hepática*). Cerca de un 5% de los pacientes tuvieron elevaciones en los niveles de CK 3 ó más veces el valor normal en una o más ocasiones. Esto fue atribuible a la fracción no cardíaca del CK. No se informó usualmente sobre dolor o disfunción muscular (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Terapia Reductora de Lípidos Concomitante

En estudios clínicos controlados en los cuales se administró simvastatina concomitantemente con colestiramina, no se observaron las reacciones adversas peculiares de este tratamiento concomitante. Las reacciones adversas que ocurrieron se limitaron a las informadas previamente con simvastatina o colestiramina. Se debe evitar el uso combinado de la simvastatina a dosis mayores de 10 mg/día con gemfibrozil (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Pacientes Adolescentes (10-17 años de edad)

En un estudio controlado de 48 semanas de duración, efectuado en varones adolescentes y mujeres al menos 1 año posmenarquia, de 10-17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n=175), el cuadro de inocuidad y tolerancia del grupo tratado con ZOCOR (10-40 mg diarios) generalmente fue similar al del grupo tratado con placebo, siendo las experiencias adversas observadas más comúnmente en ambos grupos, infección respiratoria superior, cefalea, dolor abdominal y náuseas (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos en Adolescentes*, y PRECAUCIONES, *Uso Pediátrico*).

SOBREDOSIS

Se observó letalidad significativa en ratones luego de una sola dosis oral de 9 g/m². No se observó evidencia de letalidad en ratas o en perros tratados con dosis de 30 y 100 g/m², respectivamente. No se observaron signos diagnósticos específicos en roedores. A estas dosis los únicos signos observados en perros fueron emesis y heces mucoides.

Se han informado unos cuantos casos de sobredosis con ZOCOR; la dosis máxima ingerida fue de 3.6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Hasta obtener experiencias adicionales, no se puede recomendar un tratamiento específico para la sobredosis con ZOCOR.

Al presente no se sabe si la simvastatina y sus metabolitos son dializables.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Se debe poner al paciente en una dieta estándar de reducción del colesterol. En pacientes con CHD o con riesgo elevado de CHD, ZOCOR puede iniciarse simultáneamente con la dieta. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con las metas terapéuticas y la respuesta del paciente. (Para el tratamiento de la dislipidemia adulta, véase las Guías de Tratamiento del NCEP. Para la reducción en los riesgos de acontecimientos coronarios mayores, véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos en Adultos*.) El rango de dosis es de 5-80 mg/día (véase más abajo).

La dosis inicial recomendada generalmente es de 20 a 40 mg una vez al día por la noche. Para pacientes con riesgo elevado de un acontecimiento CHD debido a enfermedad coronaria existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, historia de apoplejía u otra enfermedad cerebrovascular, la dosis inicial recomendada es de 40 mg/día. Deben realizarse determinaciones de lípidos después de 4 semanas de terapia y periódicamente después. Consultar más abajo las recomendaciones de administración en poblaciones especiales (es decir, hipercolesterolemia familiar homocigótica, adolescentes e insuficiencia renal) o para pacientes que reciben tratamiento concomitante (es decir, ciclosporina, danazol, amiodarona, verapamil o gemfibrozil).

Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica

La dosis recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es 40 mg/día de ZOCOR a la noche u 80 mg/día en 3 dosis divididas de 20 mg, 20 mg y una dosis

de 40 mg a la noche. ZOCOR debe usarse como agente coadyuvante de otros tratamientos reductores de lípidos (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

Adolescentes (10-17 años de edad) con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica

La dosis inicial recomendada generalmente es de 10 mg una vez al día por la noche. El rango de dosis recomendado es de 10-40 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con la meta terapéutica recomendada (véase Guías del Panel Pediátrico del NCEP⁶ y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Los ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

Terapia Reductora de Lípidos Concomitante

ZOCOR es eficaz por sí solo o cuando se usa concomitantemente con agentes secuestrantes de ácido biliar. Si ZOCOR se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de ZOCOR no debe exceder los 10 mg/día (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos*).

Pacientes que Toman Ciclosporina o Danazol

En pacientes que toman ciclosporina o danazol concomitantemente con ZOCOR (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*), la terapia debe comenzar con 5 mg/día y no debe sobrepasar los 10 mg/día.

Pacientes que Toman Amiodarona o Verapamil

En pacientes que toman amiodarona o verapamil concomitantemente con ZOCOR, la dosis no debe exceder los 20 mg/día (véase ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y PRECAUCIONES, *Interacciones de Fármacos, Otras interacciones con fármacos*).

Pacientes con Insuficiencia Renal

Puesto que ZOCOR no sufre excreción renal significativa, no debe ser necesaria la modificación de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Sin embargo, se debe ejercer precaución cuando se administra ZOCOR a pacientes con insuficiencia renal severa; tales pacientes deben comenzar con 5 mg/día y se deben vigilar muy de cerca (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Farmacocinética* y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

PRESENTACIÓN

No. 3588 — Las tabletas de ZOCOR 5 mg son color crema, en forma de escudo, tabletas laminadas, codificadas MSD 726 por una cara y ZOCOR por la otra. Vienen en las siguientes presentaciones:

- NDC 0006-0726-31** frascos de unidad de uso de 30
- NDC 0006-0726-61** frascos de unidad de uso de 60
- NDC 0006-0726-54** frascos de unidad de uso de 90
- NDC 0006-0726-28** paquetes de dosis unitarias de 100
- NDC 0006-0726-82** frascos de 1000.

No. 3589 — Las tabletas de ZOCOR 10 mg son color naranja claro, en forma de escudo, tabletas laminadas, codificadas MSD 735 por una cara y ZOCOR por la otra. Vienen en las siguientes presentaciones:

- NDC 0006-0735-31** frascos de unidad de uso de 30
- NDC 0006-0735-54** frascos de unidad de uso de 90
- NDC 0006-0735-28** paquetes de dosis unitarias de 100
- NDC 0006-0735-82** frascos de 1000
- NDC 0006-0735-87** frascos de 10,000.

No. 3590 — Las tabletas de ZOCOR 20 mg son color bronceado, en forma de escudo, tabletas laminadas, codificadas MSD 740 por una cara y ZOCOR por la otra. Vienen en las

⁶ National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents [Aspectos destacados del informe del panel de expertos sobre las concentraciones de colesterol en niños y adolescentes]. *Pediatrics*. 89(3):495-501. 1992.

siguientes presentaciones:

- NDC 0006-0740-31** frascos de unidad de uso de 30
- NDC 0006-0740-61** frascos de unidad de uso de 60
- NDC 0006-0740-54** frascos de unidad de uso de 90
- NDC 0006-0740-28** paquetes de dosis unitarias de 100
- NDC 0006-0740-82** frascos de 1000
- NDC 0006-0740-87** frascos de 10,000.

No. 3591 — Las tabletas de ZOCOR 40 mg son color rojo ladrillo, en forma de escudo, tabletas laminadas, codificadas MSD 749 por una cara y ZOCOR por la otra. Vienen en las siguientes presentaciones:

- NDC 0006-0749-31** frascos de unidad de uso de 30
- NDC 0006-0749-61** frascos de unidad de uso de 60
- NDC 0006-0749-54** frascos de unidad de uso de 90
- NDC 0006-0749-28** paquetes de dosis unitarias de 100
- NDC 0006-0749-82** frascos de 1000.

No. 6577 — Las tabletas de ZOCOR 80 mg son color rojo ladrillo, en forma de cápsula, tabletas laminadas, codificadas 543 por una cara y 80 por la otra. Vienen en las siguientes presentaciones:

- NDC 0006-0543-31** frascos de unidad de uso de 30
- NDC 0006-0543-61** frascos de unidad de uso de 60
- NDC 0006-0543-54** frascos de unidad de uso de 90
- NDC 0006-0543-28** paquetes de dosis unitarias de 100
- NDC 0006-0543-82** frascos de 1000.

Cómo guardar

Almacene entre los 5-30 °C (41-86 °F).

Tabletas ZOCOR (simvastatina) 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg son fabricadas por:



MERCK & CO., INC.

Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

Tabletas ZOCOR (simvastatina) 80 mg son fabricadas para:



MERCK & CO., INC.

Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

Por:

MERCK SHARP & DOHME LTD,
Cramlington, Northumberland, UK NE23 3JU

Emitido en noviembre 2004

Impreso en EE.UU.