

Zofilip®

INFORMACIÓN PARA
PRESCRIBIR AMPLIA

Confianza al

200/20



VEEVA: ZOF-MX-00018
N. DE AVISO: 2314102002C00196
Reg. No. 004M2008 SSA IV
Material exclusivo para el profesional de la salud.

teva Portafolio Cardiometabólico

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: ZOFILIP®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Fenofibrato, Simvastatina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Tableta.

Fórmula:

Cada tableta contiene:

Fenofibrato..... 200 mg

Simvastatina..... 20 mg

Excipiente cbp 1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Está indicada para disminuir las concentraciones elevadas de triglicéridos (tipos Fredrickson IIa, IIb), reducir el LDL-C elevado, el colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B, y aumenta el HDL-C, después de que intentos razonables de modificar el perfil de lípidos con la modificación de la dieta, ejercicio y menor consumo de alcohol hayan fracasado.

Además, es usada para reducir el riesgo de infarto al miocardio, reduciendo así el riesgo de mortalidad. Así mismo, reduce la incidencia de enfermedad coronaria y/o progresión de aterosclerosis.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Fenofibrato:

Propiedades farmacodinámicas:

El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyos efectos modificadores de lípidos reportados en humanos son mediados a través de la activación del receptor activado por proliferador de peroxisoma, tipo alfa (PPAR α).

Mediante la activación del PPAR α , el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas aterogénicas ricas en triglicéridos del plasma al activar la lipasa de lipoproteína y reducir la producción de apoproteína CIII. La activación del PPAR α también induce un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

Los efectos antes descritos del fenofibrato sobre las lipoproteínas llevan a una reducción en las fracciones

de muy baja y las de baja densidad (VLDL y LDL) que contienen apoproteína B y a un aumento en la fracción de lipoproteína de alta densidad (HDL) que contiene las apoproteínas AI y AII.

Adicionalmente, a través de la modulación de la síntesis y el catabolismo de las fracciones VLDL, el fenofibrato incrementa la aclaración de LDL y reduce las LDL densas pequeñas, cuyos niveles se elevan en el fenotipo aterogénico de lipoproteínas, un trastorno común en pacientes con riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.

Durante estudios clínicos con fenofibrato, se redujo el colesterol total de 20 a 25%, los triglicéridos de 40 a 55% y el colesterol HDL aumentó de 10 a 30%.

En pacientes hipercolesterolémicos, en los que los niveles de colesterol LDL se reducen de 20 a 35%, el efecto global en el colesterol produce una disminución en las relaciones de colesterol total-colesterol LDL, colesterol LDL-colesterol HDL o Apo B-Apo AI, todos los cuales son indicadores de riesgo aterogénico.

Existe evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los casos de cardiopatía coronaria, pero aún no se demuestra si reducen la mortalidad por todas las causas en la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

El estudio sobre lípidos acción para controlar el riesgo cardiovascular en diabetes (ACCORD) fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo realizado en 5,518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tratados con fenofibrato además de simvastatina. La terapia con fenofibrato más simvastatina no mostró diferencias significativas en comparación con monoterapia de simvastatina en el resultado compuesto primario de infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular (índice de riesgo [HR] 0.92, 95% IC 0.79-1.08, $p = .32$; reducción absoluta de riesgo: 0.74%). En el subgrupo preestablecido de pacientes dislipidémicos, definidos como aquellos en el tercil más bajo de C-HDL (≤ 34 mg/dL o 0.88 mmol/L) y en el tercil más alto de TG (≥ 204 mg/dL o 2.3 mmol/L) en la línea basal, la terapia con fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa de 31% en comparación con monoterapia de simvastatina para el resultado compuesto primario (índice de riesgo

[HR] 0.69, 95% IC 0.49-0.97, $p = 0.03$; reducción absoluta de riesgo: 4.95%). El análisis de otro subgrupo preestablecido identificó una interacción de tratamiento por género, estadísticamente significativa ($p = 0.01$) que indica un posible beneficio del tratamiento con terapia combinada en hombres ($p = 0.037$), pero un riesgo potencialmente mayor para el resultado primario en mujeres tratadas con terapia combinada en comparación con monoterapia de simvastatina ($p = 0.069$). Lo anterior no se observó en el subgrupo antes descrito de pacientes con dislipidemia, pero no hubo evidencia clara acerca del beneficio en mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato más simvastatina, y no es posible excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

Los resultados del estudio de intervención de aterosclerosis en diabetes (DAIS) mostraron que fenofibrato reduce significativamente la progresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria focal en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperlipoproteinemia. DAIS fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en 418 pacientes con diabetes tipo 2 e hiperlipoproteinemia (colesterol total medio 5.57 mmol/L, triglicéridos 2.54 mmol/L, colesterol LDL 3.37 mmol/L, colesterol HDL 1.03 mmol/L). El tratamiento con fenofibrato durante un promedio de 38 meses produjo una reducción significativa de 40% en la progresión de las lesiones focales en las arterias coronarias por angiografía cuantitativa coronaria.

Los depósitos extravasculares de colesterol (xantoma tendinoso y tuberoso) pueden reducirse pronunciadamente o, incluso, eliminarse por completo durante la terapia con fenofibrato.

Los pacientes con altos niveles de fibrinógeno tratados con fenofibrato han demostrado reducciones significativas en este parámetro, al igual que aquellos con niveles elevados de Lp(a). Otros indicadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, se reducen con el tratamiento de fenofibrato.

El efecto uricosúrico de fenofibrato, que genera una reducción en los niveles de ácido úrico de alrededor de 25%, debe ser un beneficio adicional en los pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Se ha demostrado que fenofibrato posee un efecto antiagregación plaquetaria en animales y en un estudio clínico, que demostró una reducción en la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina.

Los principales mecanismos no lipídicos implicados por los que el fenofibrato o su metabolito activo, el ácido fenofíbrico, ejercen un efecto beneficioso en la retinopatía diabética (RD) son:

Mejoría de la función endotelial y actividad antiapoptótica: El ácido fenofíbrico tiene un efecto inhibitorio de la apoptosis en las células endoteliales de retina y estimula la producción de óxido nítrico. Además, recientemente se ha demostrado que el ácido fenofíbrico ejerce una acción protectora del epitelio pigmentario a través de inhibir las señales proapoptóticas y estimular las señales provida.

Efecto antioxidante y antiinflamatorio: La activación de los receptores PPARa por parte del fenofibrato induce la síntesis de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa. Este efecto atenúa el estrés oxidativo, uno de los principales eventos patogénicos de la retinopatía diabética.

La inflamación también es un elemento capital en la patogenia de la retinopatía diabética. La activación de los receptores PPARa tiene propiedades antiinflamatorias y ejerce una acción inhibitoria de las moléculas de adhesión, las cuales son esenciales para la leucoestasis (unión irreversible de los leucocitos al endotelio) que, a su vez, es un paso clave para el inicio de la retinopatía diabética. Otro de los mecanismos por los que el fenofibrato podría ejercer una acción antiinflamatoria sería a través de su acción inhibitoria de la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA2). Esta enzima se ha postulado como un biomarcador de riesgo cardiovascular, tiene una prominente actividad inflamatoria y se ha demostrado su presencia en el epitelio pigmentario de la retina. Además, tiene una acción proangiogénica estimulando el VEGF en células del endotelio vascular. Por lo tanto, el efecto inhibitorio del fenofibrato sobre la Lp-PLA2 podría ejercer múltiples efectos positivos, pero hacen falta estudios que confirmen esta hipótesis.

Efecto preventivo de la disrupción de la barrera hematorretiniana (BHR): La disrupción de la BHR es un elemento clave en la patogénesis del EMD. Recientemente se ha demostrado que el ácido fenofibrato es capaz de prevenir la hiperpermeabilidad debida a disrupción de la BHR inducida por la diabetes mellitus en células humanas de epitelio pigmentario de retina. Además, el ácido fenofibrato impide el acúmulo de proteínas de matriz extracelular (colágeno tipo IV y fibronectina) que existe en la diabetes y, por lo tanto, evita el engrosamiento de la membrana basal y la hiperpermeabilidad asociada.

Efecto neuroprotector: Cada vez existe mayor evidencia de que la neurodegeneración de la retina es un proceso esencial en la patogénesis de la RD y que se instaura en estadios muy incipientes, incluso antes de que puedan detectarse anomalías en la microcirculación mediante el examen fundoscópico 36-38. Diversos estudios han demostrado que la activación de los receptores PPAR α tiene efectos neuroprotectores en diversos modelos de isquemia cerebral y enfermedades neurodegenerativas 39. Sin embargo, el posible efecto neuroprotector del fenofibrato en la RD no se ha comunicado.

Actividad antiangiogénica: Hay algunas evidencias de que el fenofibrato inhibe la angiogénesis in vitro e in vivo, pero no existen estudios al respecto en células endoteliales de retina o en modelos de retinopatía diabética.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Las concentraciones máximas en plasma (C_{max}) se presentan dentro de las 4 a 5 horas posteriores a la administración por vía oral. Las concentraciones en plasma son estables durante el tratamiento continuo de cualquier persona.

La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución: El ácido fenofibrato se une firmemente a la albúmina del plasma (más de 99%).

Metabolismo y excreción: Después de su administración por vía oral, el fenofibrato es hidrolizado rápidamente por las esterasas al metabolito activo ácido fenofibrato. No se puede detectar fenofibrato

intacto en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para CYP 3A4. Ningún metabolismo microsómico hepático está involucrado.

El fármaco se excreta principalmente a través de la orina. Prácticamente, todo el fármaco se elimina dentro de un lapso de 6 días. El fenofibrato es excretado esencialmente en forma de ácido fenofibrato y su conjugado de glucurónido. En pacientes geriátricos, no se modifica la depuración total aparente en plasma del ácido fenofibrato.

Algunos estudios cinéticos posteriores a la administración de una dosis única y tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofibrato no se elimina a través de hemodiálisis.

La vida media de eliminación del plasma del ácido fenofibrato es aproximadamente de 20 horas.

Simvastatina:

Propiedades farmacodinámicas:

Después de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibiendo la HMGCoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMGCoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de las proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de disminución de LDL de simvastatina puede implicar la reducción de la concentración de colesterol-VLDL (C-VLDL) y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y C-LDL y C-HDL se reducen.

Alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria existente

En el Heart Protection Study (HPS), los efectos del tratamiento con simvastatina fueron evaluados en 20.536 pacientes (edad entre 40 - 80 años), con o sin hiperlipidemia, y con cardiopatía coronaria, otras enfermedades arteriales oclusivas o diabetes mellitus. En este estudio, 10.269 pacientes fueron tratados con simvastatina 40 mg/día y 10.267 pacientes fueron tratados con placebo durante un periodo medio de 5 años. Al principio, 6.793 pacientes (33 %) tenían niveles de C-LDL por debajo de 116 mg/dl; 5.063 pacientes (25 %) tenían niveles entre 116 mg/dl y 135 mg/dl y 8.680 pacientes (42 %) tenían niveles superiores a 135 mg/dL.

El tratamiento con simvastatina 40 mg/día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9 %] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7 %] en pacientes tratados con placebo; $p = 0,0003$), debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18 % (587 [5,7 %] frente a 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; reducción del riesgo absoluto del 1,2 %). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó un significado estadístico. Simvastatina también disminuyó el riesgo de acontecimientos coronarios importantes (un criterio de valoración combinado que incluye infarto de miocardio no mortal o muerte por CC) en un 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación de las arterias coronarias o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30 % ($p < 0,0001$) y un 16 % ($p < 0,006$), respectivamente. Simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25 % ($p < 0,0001$), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30 % ($p < 0,0001$). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores o úlceras en las piernas en un 21 % ($p = 0,0293$). La reducción proporcional en el índice de acontecimientos fue similar en cada subgrupo de pacientes estudiados, incluyendo aquellos sin enfermedad coronaria pero que tenían enfermedad

cerebrovascular o arteriopatía periférica, hombres y mujeres, aquellos con edad inferior o superior a 70 años al entrar en el estudio, presencia o ausencia de hipertensión y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/L en la inclusión.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), se valoró el efecto del tratamiento con simvastatina sobre la mortalidad total en 4.444 pacientes con CC y un nivel basal de colesterol total de 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) previo fueron tratados con dieta, cuidados habituales y con 20 - 40 mg/día de simvastatina ($n = 2.221$) o placebo ($n = 2.223$) durante una duración media de 5,4 años. Simvastatina redujo el riesgo de muerte en un 30 % (reducción del riesgo absoluto del 3,3 %). El riesgo de muerte por CC se redujo en un 42 % (reducción del riesgo absoluto del 3,5 %). Simvastatina también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por CC más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34 %. Además, simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares mortales y no mortales (accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios) en un 28 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

En estudios que comparan la eficacia y la seguridad de simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia, las reducciones medias de C-LDL fueron del 30, 38, 41 y 47 %, respectivamente. En estudios de pacientes con hiperlipidemia combinada (mixta) de simvastatina 40 mg y 80 mg, las reducciones medias en los triglicéridos fueron del 28 y 33 % (placebo: 2 %), respectivamente, y los aumentos medios de C-LDL fueron del 13 y 16 % (placebo: 3 %), respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas:

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

Absorción: En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5 % de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1 - 2 horas después de la administración de simvastatina. El consumo concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

Distribución: La unión a proteínas de simvastatina y su metabolito activo es >95 %.

Eliminación: Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (véanse las secciones VI y X). Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13 % de la radioactividad se excretó en la orina y el 60 % en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de especialidad farmacéutica absorbida excretada en la bilis, así como especialidad farmacéutica no absorbida. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

VI. CONTRAINDICACIONES

Fenofibrato:

- Insuficiencia hepática (incluyendo cirrosis biliar y anormalidad persistente en la función hepática sin explicación aparente).
- Enfermedad de la vesícula biliar conocida.
- Enfermedad renal crónica severa.
- Pancreatitis crónica o aguda con excepción de pancreatitis aguda ocasionada por hipertrigliceridemia severa.
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante

el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.

- Hipersensibilidad al o los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.
- Uso durante el embarazo y la lactancia

Simvastatina:

- Hipersensibilidad a simvastatina o a cualquiera de los excipientes.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Fenofibrato:

Causas secundarias de hiperlipidemia: Antes de considerar la terapia con fenofibrato se debe tratar adecuadamente la causa secundaria de hiperlipidemia como, por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico, alcoholismo. En el caso de pacientes con hiperlipidemia que toman estrógenos o anticonceptivos con estrógenos, se debe confirmar si la hiperlipidemia es de naturaleza primaria o secundaria (posible aumento en los valores de lípidos ocasionado por estrógenos orales).

Función hepática: Al igual que con otros agentes reductores de lípidos, se han reportado aumentos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, dichos aumentos fueron transitorios, menores o asintomáticos. Se recomienda monitorear los niveles de transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento y en lo sucesivo, periódicamente. Se debe prestar atención a los pacientes que desarrollan incremento en los niveles de transaminasas y se debe discontinuar la terapia si los niveles de AST (SGOT) y ALT (SGPT) aumentan más del triple del límite superior del rango normal. Cuando se presentan síntomas indicativos de

hepatitis (por ejemplo, ictericia, prurito) y se confirma el diagnóstico a través de pruebas de laboratorio, se debe discontinuar la terapia con fenofibrato.

Páncreas: Se han reportado casos de pancreatitis en pacientes bajo tratamiento con fenofibrato (ver Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas). La aparición de esta enfermedad puede representar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo del fármaco o un fenómeno secundario mediado a través de la formación de sedimentos o piedras en el tracto biliar con obstrucción del conducto biliar común.

Músculo: Se ha reportado toxicidad muscular, incluyendo casos raros de rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal, con la administración de fibratos y otros agentes reductores de lípidos. La incidencia de este trastorno aumenta en el caso de hipoalbuminemia e insuficiencia renal previa. Los pacientes con factores de predisposición a miopatía y/o rabdomiólisis, incluyendo edad superior a 70 años, historial individual o familiar de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y alto consumo de alcohol, pueden estar en mayor riesgo de desarrollar rabdomiólisis. En este tipo de pacientes, se deben ponderar con cuidado los beneficios y riesgos aparentes de la terapia con fenofibrato.

Se debe sospechar de toxicidad muscular en pacientes que presentan mialgia difusa, miositis, calambres y debilidad muscular y/o aumentos pronunciados de CPK (nivel que excede 5 veces el rango normal). En estos casos, se debe detener el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra el fármaco con otro fibrato o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, especialmente en el caso de miopatía preexistente. En consecuencia, se debe reservar la prescripción conjunta de fenofibrato con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa u otro fibrato para pacientes con dislipidemia combinada severa y alto riesgo cardiovascular sin algún historial de miopatía y con un estrecho monitoreo para detectar una posible toxicidad muscular.

Función renal: Se debe interrumpir el tratamiento en caso de aumento en los niveles de creatinina (> 50% del límite superior normal). Se recomienda medir el nivel

de creatinina durante los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento y en lo sucesivo, periódicamente.

Excipientes: Puesto que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o absorción deficiente de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

En caso de que el paciente presente alguna de las condiciones referidas en esta sección, el médico tratante deberá tomar las decisiones pertinentes respecto a ajustes de dosis o discontinuación del tratamiento, así como, el protocolo de manejo específico de la condición en particular.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria: el fenofibrato no tiene o tiene insignificante influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Simvastatina:

Miopatía/Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. La incidencia en los ensayos clínicos, en los que los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunas especialidades farmacéuticas que interactúan, ha sido aproximadamente de 0,03 % con 20 mg, 0,08 % con 40 mg y 0,4 % con 80 mg.

Determinación de la creatinina cinasa

La creatinina cinasa (CK) no debe ser determinada después de ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa aceptable de incremento de CK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si las concentraciones iniciales de CK están

significativamente elevadas ($> 5 \times \text{LSN}$), se deben volver a determinar las concentraciones en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Todos los pacientes que empiezan el 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 a la presión o debilidad muscular inexplicables.

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de rhabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad >70 años)
- Género femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo de tratamiento en relación con un posible beneficio, y se recomienda vigilancia clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, sólo debe iniciarse el tratamiento con un miembro diferente de la clase con precaución. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas ($> 5 \times \text{LSN}$), no se debe iniciar el tratamiento.

Función reducida de las proteínas transportadoras
La función reducida de las proteínas de transporte de OATP hepáticas puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. La función reducida puede ocurrir como resultado de la inhibición por la interacción de medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T $>$ C.

Los pacientes que portan el alelo del gen SLCO1B1 (c.521T $>$ C) que codifica una proteína OATP1B1 menos activa tienen una mayor exposición sistémica a simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionada con la simvastatina en dosis altas (80 mg) es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. Según los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigoto (también llamado CC) tratados con 80 mg tienen un riesgo del 15% de miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es del 0,3% en pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (véase sección V). Cuando esté disponible, la genotipificación de la presencia del alelo C debe considerarse como parte de la evaluación beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina para pacientes individuales y evitar dosis altas en aquellos que portan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen tras la genotipificación no excluye que todavía pueda producirse miopatía.

Mientras dure el tratamiento

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con una estatina, deben determinarse sus concentraciones de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevadas ($> 5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son de $< 5 \times \text{LSN}$, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

El tratamiento con simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta

significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, nefazodona), así como con gemfibrozilo y ciclosporina.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de otros fibratos, dosis hipolipemiantes (1g/día) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina (véase la sección X). También hay un ligero aumento del riesgo cuando diltiazem se usa con simvastatina 80 mg.

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado (véanse las secciones VI y X). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento. Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véase la sección X). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de toronja y simvastatina.

La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina, gemfibrozilo, o dosis hipolipemiantes (> 1 g/día) de niacina. Debe evitarse el uso combinado de simvastatina con gemfibrozilo, a menos que sea posible que los beneficios superen los aumentos del riesgo de esta combinación farmacológica. Los beneficios del uso combinado de simvastatina 10 mg al día con otros fibratos (excepto fenofibrato), niacina o ciclosporina deben ser cuidadosamente sopesados frente a los posibles riesgos de estas combinaciones. (Véase la sección X).

Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona o

verapamilo a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía.

Diabetes mellitus

Alguna evidencia sugiere que las estatinas como clase elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde la atención formal de la diabetes es apropiada. Sin embargo, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por lo tanto, no debería ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / L, IMC > 30 kg / m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes (a > 3 x LSN) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas normalmente descendían lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cuando esté clínicamente indicado. A los pacientes a los que se les ajusta la dosis a 80 mg, se les debe realizar una prueba adicional antes del ajuste de dosis, 3 meses después del ajuste a la dosis de 80 mg y después periódicamente (p. ej., semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas, y en estos pacientes, deben repetirse las determinaciones rápidamente, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta 3 x LSN. Este fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas (< 3 x LSN) de

las transaminasas séricas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no se acompañaron de otros síntomas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, incluida simvastatina, especialmente con terapia a largo plazo. Las características de presentación pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, se debe suspender el tratamiento con estatinas.

Simvastatina no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fenofibrato:

Embarazo: No existen datos adecuados sobre el uso de fenofibrato en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado ciertos efectos teratogénicos. Se han observado efectos embriotóxicos con dosis en el rango de toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Por lo tanto, fenofibrato solamente se deberá utilizar durante el embarazo después de una valoración cuidadosa de los beneficios/riesgos.

Lactancia: Se desconoce si el fenofibrato y/o sus metabolitos son excretados a través de la leche materna. No es posible excluir algún riesgo para el lactante. Por lo tanto, no se deberá emplear fenofibrato durante la lactancia.

Simvastatina:

Embarazo: Simvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMGCoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

Lactancia: Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchas especialidades farmacéuticas se excretan en la leche humana, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman simvastatina no deben criar al pecho a sus hijos.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Fenofibrato:

Las reacciones secundarias que se reportan con mayor frecuencia durante la terapia con fenofibrato son trastornos digestivos, gástricos o intestinales.

Se han observado los siguientes efectos no deseables, con las frecuencias que se indican a continuación, durante estudios clínicos controlados por placebo (n = 2,344):

Clase de sistema orgánico MedDRA	Común $\geq 1/100 < 1/10$	Poco común $\geq 1/1,000 < 1/100$	Raro $\geq 1/10,000 < 1/1,000$	Muy raro $< 1/10,000$ incluyendo reportes aislados
Trastornos de la sangre y sistema linfático	–	–	Disminución de hemoglobina	–
			Cuenta de leucocitos disminuida	
Trastornos del sistema inmune	–	–	Hipersensibilidad	–
Trastornos del sistema nervioso	–	Cefalea	Fatiga y vértigo	–
			Neuropatía periférica	
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos vasculares	–	Tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)*	–	–
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Neumopatías intersticiales

Trastornos gastrointestinales	Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, flatulencia)	Pancreatitis*	–	–
Trastornos hepato biliares		Aumento de transaminasas		Hepatitis
				Cálculos biliares
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacciones como erupciones cutáneas, prurito, urticaria o reacciones de fotosensibilidad; Puede producirse fotosensibilidad cutánea con eritema, vesiculación o nódulos en partes de la piel expuestas a la luz solar o luz ultravioleta artificial (p. ej., lámpara solar).		Alopecia	–
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	–	Trastorno muscular (por ejemplo, mialgia, miositis, espasmos y debilidad muscular)	–	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios			Aumento de la creatinina y urea séricas	
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga		Astenia sexual	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	–	Disfunción sexual	–	–
Investigaciones	–	Aumento de creatinina en sangre	Aumento de urea en sangre	–

* En el estudio FIELD, estudio aleatorizado controlado con placebo, realizado en 9,795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de casos con pancreatitis en pacientes que recibieron fenofibrato en comparación con pacientes que recibieron placebo (0.8% vs. 0.5%; p = 0.031). En el mismo estudio, se reportó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolismo pulmonar (0.7% en el grupo con placebo vs. 1.1% en el grupo con fenofibrato; p = 0.022) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo: 1.0% [48/4,900] vs. fenofibrato 1.4% [67/4,895 pacientes]; p = 0.074).

Además de los eventos reportados durante los estudios clínicos, se reportaron de manera espontánea los siguientes efectos secundarios durante el uso poscomercialización de fenofibrato. No es posible estimar una frecuencia precisa a partir de los datos disponibles y, por lo tanto, se clasifica como "desconocidos".

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo: Rabdomiólisis.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia, complicaciones de colelitiasis (por ejemplo, colecistitis, colangitis, cólico biliar).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas severas (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Simvastatina:

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han comunicado durante ensayos clínicos y/o después de la comercialización, son clasificados en base a una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos, a largo plazo controlados con placebo, incluyendo el HPS y el 4S con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente. Para el HPS, solo se registraron acontecimientos adversos graves, como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. Para el 4S, se registraron todos los acontecimientos adversos indicados más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina fueron menores o similares a los de placebo en estos estudios, y hubo acontecimientos de informes espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como "raros".

En el HPS se incluyeron 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con simvastatina 40 mg y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del estudio.

Los índices de discontinuación debido a efectos adversos fueron comparables (4,8 % en pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con 5,1 % de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue < 0,1 % en pacientes tratados con simvastatina 40 mg. Las elevadas transaminasas (> 3 x LSN confirmado al repetir la prueba) fueron de 0,21 % (n = 21) para los pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con el 0,09 % (= 9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100), Raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), Muy raras ($\geq 1/10.000$) incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia

Trastornos del sistema inmune:

Muy raro: Anafilaxis

Trastornos psiquiátricos:

Muy raro: insomnio

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica

Muy raro: deterioro de la memoria

Trastornos oculares:

Raras: visión borrosa, discapacidad visual

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales:

Raras: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Raras: hepatitis/ictericia

Muy raro: falla hepática

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia

Muy raro: erupciones liquenoides por fármacos

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Raras: miopatía, rabdomiólisis (véase la sección VII), mialgia, calambres musculares

Muy raro: ruptura muscular

Frecuencia no conocida: Tendinopatía, a veces complicada por ruptura, miopatía necrotizante inmunomediada

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: ginecomastia.

Frecuencia no conocida: disfunción eréctil

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Raras: astenia

Raramente se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndromeseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Pruebas complementarias:

Raras: aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, -glutamyl transpeptidasa), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Fenofibrato:

Anticoagulantes orales: El fenofibrato incrementa el efecto del anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de sangrado. Es recomendable reducir la dosis de anticoagulantes aproximadamente una tercera parte al inicio del tratamiento y posteriormente, ajustarla gradualmente, en caso necesario, según el monitoreo de INR (relación normalizada internacional).

Ciclosporina: Se han reportado algunos casos severos de deterioro reversible de la función renal durante

la administración concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Por lo tanto, se debe monitorear estrechamente la función renal de estos pacientes y suspender el tratamiento con fenofibrato en caso de alteración severa de los parámetros de laboratorio.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos:

El riesgo de miopatía grave aumenta si se emplea un fibrato concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa u otros fibratos. Esta terapia combinada debe emplearse con precaución y se debe monitorear estrechamente a los pacientes en busca de indicios de toxicidad muscular (ver Precauciones generales).

Glitazonas: Se han reportado algunos casos de reducción reversible paradójica de colesterol HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorear el colesterol HDL cuando se agregue uno de estos componentes al otro y suspender cualquiera de las terapias cuando el colesterol HDL esté muy bajo.

Enzimas del citocromo P450: Estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que el fenofibrato y el ácido fenofibrato no inhiben las isoformas del citocromo (CYP) P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2. Éstos son inhibidores débiles de CYP2C19 y CYP2A6 y, de leves a moderados, de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Se debe monitorear con cuidado a los pacientes con coadministración de fenofibrato y fármacos metabolizados por CYP2C19, CYP2A6 y, en especial, CYP2C9 con un índice terapéutico reducido y es recomendable, en caso necesario, ajustar la dosis de estos fármacos.

Simvastatina:

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos y niacina (ácido nicotínico) (> 1g/día). Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Cuando se administran

concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos.

Interacciones farmacocinéticas

Las recomendaciones de prescripción para los agentes que interactúan se resumen en la siguiente tabla (se proporcionan más detalles en el texto).

Interacciones farmacológicas asociadas con un mayor riesgo de miopatía / rabiomiólisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol, Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir) Nefazodona	Contraindicada con simvastatina
Gemfibrozilo	Evite, pero si es necesario, no exceda los 10 mg de simvastatina al día.
Ciclosporina Danazol Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No exceda los 10 mg de simvastatina al día
Amiodarona Verapamilo Diltiazem Amlodipino Elbasvir Grazoprevir	No exceda los 20 mg de simvastatina al día
Ácido fusídico	Simvastatina no debe coadministrarse con ácido fusídico.
Jugo de uva	Evite el jugo de toronja cuando tome simvastatina

Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre simvastatina

Interacciones que afectan a la CYP3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabiomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol,

ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

Por tanto, la combinación con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina,

claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es ineludible, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem.

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis más altas de simvastatina (véase la sección VII). Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, ciclosporina aumenta el AUC de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

Ticagrelor

La coadministración de ticagrelor con simvastatina aumentó la $C_{máx}$ de simvastatina en un 81% y el AUC en un 56% y aumentó la $C_{máx}$ del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52% con algunos aumentos individuales iguales a 2 a 3 veces. La coadministración de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día podría causar reacciones adversas de simvastatina y debe sopesarse frente a los posibles beneficios. No hubo efecto de simvastatina sobre los niveles plasmáticos de ticagrelor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg.

Fluconazol

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis asociada con la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina

El riesgo de miopatía / rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis más altas de simvastatina. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque el mecanismo no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC para el ácido de simvastatina se debe presumiblemente, en parte, a la inhibición de CYP3A4.

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con dosis más altas de simvastatina.

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación.

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con dosis más altas de simvastatina. En un ensayo clínico, se notificó miopatía en el 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona, a menos que sea probable que el beneficio clínico supere el mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Bloqueadores de los canales de calcio

- *Verapamilo*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con simvastatina 40 mg u 80 mg. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo dio como resultado un aumento de 2,3 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo, a menos que sea probable que el beneficio clínico supere el mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

- *Diltiazem*

Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 80 mg y diltiazem. El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no aumentó con diltiazem concomitante (véase la sección VII). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación

concomitante con diltiazem, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

- **Amlodipino**

Los pacientes tratados con amlodipino y tratados concomitantemente con simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino provocó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1

El ácido de simvastatina es un sustrato de la proteína de transporte OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP)

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la BCRP, incluidos los productos que contienen elbasvir o grazoprevir, puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía.

Niacina (ácido nicotínico)

Se han asociado casos raros de miopatía / rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g / día) de niacina (ácido nicotínico). En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de 2 g de ácido nicotínico de liberación prolongada con 20 mg de simvastatina resultó en un aumento modesto en el AUC de simvastatina y ácido de simvastatina y en la $C_{m\acute{a}x}$ de las concentraciones plasmáticas de ácido de simvastatina.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación.

Si es necesario el tratamiento con ácido fusídico sistémico, se debe interrumpir el tratamiento con simvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

Jugo de toronja

El jugo de toronja inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de toronja (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de toronja por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de jugo de toronja durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un estrecho seguimiento clínico de los pacientes que toman esta combinación.

Rifampicina

Dado que la rifampicina es un potente inductor de CYP3A4, los pacientes que se someten a un tratamiento prolongado con rifampicina (p. Ej., Tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) para el ácido de simvastatina se redujo en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otras especialidades farmacéuticas

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que simvastatina afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20 - 40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente

internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambia o discontinuara, el mismo procedimiento debe ser repetido. El tratamiento con simvastatina no ha sido asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El fenofibrato puede ocasionar elevación transitoria de las transaminasas. Se ha reportado disminución de la hemoglobina, trombocitopenia.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Fenofibrato:

Los estudios de toxicidad crónica no han producido información relevante sobre la toxicidad específica de fenofibrato.

Los estudios sobre mutagenicidad de fenofibrato han sido negativos.

Se encontraron tumores hepáticos en ratas y ratones con dosis altas, que son atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos para roedores pequeños y no se han observado en otras especies de animales. Lo anterior no es de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

Estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron efecto teratogénico alguno. Se observaron efectos embriotóxicos con dosis en el rango de toxicidad materna. Con dosis altas se observó prolongación del

periodo de gestación, así como dificultades durante el parto. No se han detectado indicios de efectos sobre la fertilidad.

Simvastatina:

En base a los estudios convencionales sobre farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenia, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, simvastatina no produjo malformaciones fetales, y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis es Fenofibrato 200 / Simvastatina 20 mg una tableta por vía oral, una vez al día. Pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Fenofibrato:

Solamente se han recibido casos anecdóticos de sobredosis por fenofibrato. En la mayoría de los casos, no se reportaron síntomas de sobredosis.

Se desconoce algún antídoto específico. Cuando se sospeche de sobredosis, tratar al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte apropiadas según se requiera. No se puede eliminar el fenofibrato por hemodiálisis.

Simvastatina:

Hasta la fecha, se han registrado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, deben adoptarse medidas sintomáticas y de soporte.

XV. PRESENTACIONES

Caja con 15 ó 30 tabletas.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25 °C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y safety.mexico@tevamexico.com

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

REPRESENTACIONES E INVESTIGACIONES MÉDICAS, S.A. DE C.V.

Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero, C.P. 45220,
Zapopan, Jalisco, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 004M2008 SSA IV.