

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZOCOR 10 mg comprimate filmate
ZOCOR 20 mg comprimate filmate
ZOCOR FORTE 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ZOCOR 10 mg
Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 10 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 70,7 mg.

ZOCOR 20 mg
Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 20 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 141,5 mg.

ZOCOR FORTE 40 mg
Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 40 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 283 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

ZOCOR 10 mg
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoarea piersicii, având imprimat pe una din fețe « MSD 735 ».

ZOCOR 20 mg
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare gălbui-brun, având imprimat pe una din fețe « MSD 740 ».

ZOCOR FORTE 40 mg
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roșu-cărămizie, având imprimat pe una din fețe « MSD 749 ».

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Tratamentul hipercolesterolemiei primare sau a dislipidemiei mixte, ca adjuvant al regimului alimentar, atunci când răspunsul la regimul alimentar și alte tratamente non-farmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere în greutate) este insuficient.

Tratamentul hipercolesterolemiei homozigote familiale (HoFH) ca adjuvant al regimului alimentar și alte tratamente hipolipemiante (de exemplu afereză LDL) sau dacă astfel de tratamente sunt necorespunzătoare.

Prevenție cardiovasculară

Reducerea mortalității cardiovasculare și a morbidității la pacienții cu boli cardiovasculare aterosclerotice manifeste sau cu diabet zaharat, cu valori normale sau crescute ale colesterolului, ca adjuvant al corecției altor factori de risc și al altor tratamente cardioprotective (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Intervalul de dozare este între 5 și 80 mg pe zi, administrate oral în priză unică, seara. Se recomandă ca atunci când se consideră necesar ajustarea dozei să se facă la intervale mai mari de 4 săptămâni, până la o doză maximă de 80 mg pe zi administrată o dată pe zi, seara. Doza de 80 mg este recomandată numai pacienților cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut de complicații cardiovasculare, la care nu s-au atins obiectivele terapeutice cu doze mai mici și atunci când este de așteptat ca beneficiile să depășească riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Hipercolesterolemie

Pacientul trebuie să înceapă un regim hipocolesterolemiat standard și trebuie să continue să urmeze acest regim pe întreaga perioadă a tratamentului cu ZOCOR. Doza inițială uzuală este de 10-20 mg pe zi administrată în priză unică, seara. Pacienților care au nevoie de o reducere considerabilă a LDL-colesterolului (mai mult de 45%) li se poate recomanda doza inițială de 20-40 mg pe zi administrată în priză unică, seara. Dacă sunt necesare ajustări ale dozei, se recomandă efectuarea lor conform specificațiilor de mai sus.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

În baza rezultatelor unui studiu clinic controlat, doza inițială recomandată de ZOCOR este de 40 mg pe zi seara. La acești pacienți ZOCOR trebuie utilizat ca un adjuvant al altor tratamente hipolipemiante (de exemplu, afereză LDL) sau atunci când astfel de tratamente nu sunt disponibile.

La pacienții cărora li se administrează lomitapidă concomitent cu ZOCOR, doza de ZOCOR nu trebuie să depășească 40 mg/zi (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Prevenție cardiovasculară

La pacienții cu risc crescut de boală cardiacă coronariană (BCC, cu sau fără hiperlipidemie), doza uzuală de ZOCOR este de 20 până la 40 mg/zi, administrată în doză unică seara. Tratamentul medicamentos poate fi inițiat simultan cu regimul alimentar și exercițiile fizice. Dacă sunt necesare ajustări ale dozei, se recomandă efectuarea lor conform specificațiilor de mai sus.

Tratament asociat

ZOCOR este eficient în monoterapie sau în asociere cu chelatori ai acizilor biliari. Doza trebuie administrată cu > 2 ore înainte sau > 4 ore după administrarea unui chelator al acizilor biliari.

La pacienții cărora li se administrează ZOCOR concomitent cu ciclosporină, fibrați, alții decât gemfibrozil (vezi pct. 4.3) sau fenofibrat, doza maximă recomandată de ZOCOR nu trebuie să depășească 10 mg pe zi. La pacienții cărora li se administrează amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem concomitent cu ZOCOR, doza maximă recomandată de ZOCOR nu trebuie să depășească 20 mg pe zi. (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) trebuie reconsiderate dozele peste 10 mg pe zi și dacă se consideră necesar, se vor introduce în terapie cu precauție.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți (băieți stadiul II și peste pe scala Tanner și fete care sunt la cel puțin un an de la menarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza inițială recomandată este de 10 mg, o dată pe zi seara. Înainte de începerea tratamentului cu simvastatină, copiii și adolescenții trebuie să înceapă un regim alimentar standard hipocolesterolemiant; acest regim trebuie să fie continuat pe durata tratamentului cu simvastatină.

Intervalul de dozare recomandat este între 10 și 40 mg pe zi; doza maximă recomandată este de 40 mg pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de obiectivul recomandat al tratamentului, așa cum a fost stabilit de recomandările pentru tratamentul la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1). Ajustarea dozelor se va face la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Experiența utilizării ZOCOR la copii aflați în perioada prepubertară este limitată.

Mod de administrare

ZOCOR se administrează pe cale orală. ZOCOR poate fi administrat în doză unică seara.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni hepatice active sau creșteri persistente de etiologie necunoscută ale valorilor serice ale transaminazelor
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6)
- Administrare concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) (de exemplu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat) (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Administrarea concomitentă de gemfibrozil, ciclosporină sau danazol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- La pacienții cu HoFH, cărora li se administrează concomitent lomitapidă cu ZOCOR în doze >40 mg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/rabdomioliză

Simvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, poate produce, ocazional, miopatii manifestate ca o durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, asociate cu valori ale creatinkinazei (CK) de zece ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN). Uneori, miopia ia forma rabdomiolizei, asociată sau nu cu insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei, fiind raportate cazuri foarte rare de deces. Riscul de apariție al miopatiei este crescut de concentrațiile plasmatiche mari ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază.

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, riscul de apariție al miopatiei/rabdomiolizei este dependent de doză. Într-o bază de date pentru studii clinice, în care 41413 pacienți au fost tratați cu ZOCOR, dintre care 24747 pacienți (aproximativ 60%) au fost înrolați în studii cu o perioadă mediană de urmărire de cel puțin 4 ani, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,03% la pacienții tratați cu doze de 20 mg pe zi, 0,08% la pacienții tratați cu doze de 40 mg pe zi și 0,61% la pacienții tratați cu doze de 80 mg pe zi. În timpul acestor studii pacienții au fost atent monitorizați și anumite medicamente care ar fi putut determina interacțiuni au fost contraindicate.

În cadrul unui studiu clinic în care pacienți cu antecedente de infarct miocardic au fost tratați cu ZOCOR 80 mg pe zi (perioada medie de urmărire 6,7 ani), incidența miopatiei a fost de aproximativ 1,0%, comparativ cu 0,02% pentru pacienții tratați cu doze de 20 mg pe zi. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri de miopatie au apărut în timpul primului an de tratament. Incidența miopatiei în fiecare dintre anii următori a fost de aproximativ 0,1%. (Vezi pct. 4.8 și 5.1)

Riscul de miopatie este mai mare la pacienți tratați cu simvastatină 80 mg comparativ cu tratamente bazate pe statine cu eficacitate similară de scădere a LDL-C. Prin urmare, doza de 80 mg ZOCOR trebuie utilizată numai la pacienți cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut de complicații cardiovasculare care nu au atins obiectivele tratamentului lor cu doze mai scăzute și când este de așteptat ca beneficiile să depășească riscurile potențiale. La pacienții tratați cu simvastatină 80 mg pentru care este necesar un medicament cu care prezintă interacțiuni, trebuie utilizată o doză mai scăzută de simvastatină sau un tratament alternativ bazat pe o statină cu un potențial mai scăzut pentru interacțiuni medicament-medicament (vezi mai jos *Măsuri de reducere a riscului de apariție a miopatiei cauzată de interacțiunile medicamentoase* și pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

În cadrul unui studiu clinic (perioada mediană de urmărire 3,9 ani) în care pacienții cu risc crescut de boală cardiovasculară au fost tratați cu 40 mg simvastatină pe zi, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,05 % în cazul pacienților aparținând altei populații decât populației chineze (n = 7367) comparativ cu 0,24 % în cazul pacienților chinezi (n = 5468). Deși singura populație asiatică evaluată în acest studiu clinic a fost cea chineză, se recomandă măsuri de precauție în cazul prescrierii de simvastatină la pacienții asiatici și administrarea celei mai mici doze eficiente.

Reducerea funcției proteinelor transportoare

Reducerea funcției proteinelor transportoare hepatice de tipul Polipeptidelor Organice Transportoare de Anioni (POTA) poate crește expunerea sistemică a acidului simvastatinic și crește riscul de miopatie și rabdomioliză. Reducerea funcției poate să apară ca o consecință a acțiunii inhibitorii a medicamentelor cu potențial de interacțiune (de exemplu ciclosporină) sau la pacienții care sunt purtători ai genotipului SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienții purtători ai genei alele SLCO1B1 (c.521T>C) care codifică o proteină OATPOTA1B1 mai puțin activă, prezintă o expunere sistemică crescută la acidul simvastatinic și risc crescut de miopatie. Riscul dozelor mari de simvastatină (80 mg) în legătură cu miopia este în general de aproximativ 1%, fără teste genetice. Pe baza rezultatelor studiului SEARCH, purtătorii alelei C homozigotule purtător al alelei C (numiți de asemenea CC) cărora li s-au administrat 80 mg simvastatină au un risc de 15% de a dezvolta miopatie în decursul unui an, în timp ce riscul pentru purtătorii alelei C heterozigotul purtător ale alelei C (numiți de asemenea CT) este de 1,5%. Riscul corespunzător pentru pacienții care prezintă cel mai frecvent genotip (TT) este de 0,3% (vezi pct. 5.2). Acolo unde este disponibilă, analiza genotipică pentru identificarea alelei C trebuie considerată ca parte din evaluarea raportului beneficiu-risc înaintea prescrierii de simvastatină 80 mg pentru fiecare pacient și dozele mari trebuie evitate la pacienții purtători ai genotipului CC. Cu toate acestea, lipsa acestei gene la analiza genotipică nu exclude posibilitatea apariției miopatiei în continuare.

Măsurarea creatinkinazei

Concentrația plasmatică a creatin-kinazei (CK) nu trebuie măsurată după exerciții fizice intense sau în prezența oricărei alte cauze alternative plauzibile de creștere a valorilor acesteia, deoarece interpretarea rezultatelor devine dificilă. Dacă valorile inițiale ale concentrației plasmatice a CK sunt semnificativ crescute (> 5 x LSVN), valorile trebuie măsurate din nou după 5 până la 7 zile, pentru a confirma rezultatele.

Înainte de tratament

Toți pacienții care încep tratamentul cu simvastatină sau cărora le este crescută doză de simvastatină trebuie avertizați asupra riscului de apariție a miopatiei și trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune musculară.

Este necesară prudență în cazul pacienților cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Pentru a stabili o valoare inițială de referință, valoarea concentrației plasmatice a CK trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul în următoarele situații:

- Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)
- Sex feminin
- Insuficiență renală
- Hipotiroidie necontrolată terapeutic
- Antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară la administrarea unei statine sau a unui fibrat
- Abuz de alcool etilic.

În astfel de situații, riscul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu beneficiul posibil și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă un pacient a prezentat anterior tulburări musculare la administrarea unui fibrat sau a unei statine, tratamentul cu o altă substanță din aceeași clasă trebuie inițiat cu precauție. Dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt crescute semnificativ la momentul inițial ($> 5 \times$ LSVN), tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Dacă în timpul tratamentului cu o statină, un pacient manifestă dureri, slăbiciune sau crampe musculare, trebuie măsurate valorile concentrației plasmatice a CK. Dacă, în absența unor exerciții fizice intense, se observă că aceste valori sunt crescute semnificativ ($> 5 \times$ LSVN), tratamentul trebuie oprit. Dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt $< 5 \times$ LSVN, poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului. Dacă, indiferent de motiv, se suspectează apariția miopatiei, tratamentul trebuie oprit.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine (vezi pct. 4.8).

Dacă simptomele dispar și valorile concentrației plasmatice a CK revin la normal, poate fi luată în considerare reintroducerea statinei sau introducerea altei statine, la cele mai mici doze și sub monitorizare atentă.

O incidență mai mare a cazurilor de miopatie a fost observată la pacienții cărora li s-a crescut doza la 80 mg (vezi pct. 5.1). Sunt recomandate măsurători periodice ale valorilor concentrației plasmatice a CK, deoarece acestea pot fi utile în a identifica cazurile subclinice de miopatie. Cu toate acestea, nu există nicio garanție că o astfel de monitorizare va preveni miopatia.

Tratamentul cu simvastatină trebuie oprit temporar cu câteva zile înainte de intervenții chirurgicale electiv majore și atunci când intervin orice afecțiuni majore de natură medicală sau chirurgicală.

Măsuri de reducere a riscului de apariție a miopatiei cauzată de interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5).

Riscul de apariție a miopatiei sau rabdomiolizei este semnificativ crescut de utilizarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodonă, medicamente care conțin cobicistat), precum și cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol. Utilizarea acestor medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Riscul de miopatie și rabdomioliză este crescut și de utilizarea concomitentă de amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem cu anumite doze de simvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.5). Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut de administrarea concomitentă de acid fusidic cu statine (vezi pct. 4.5). La pacienții cu HoFH, riscul poate fi crescut de utilizarea concomitentă a lomitapidei cu simvastatină.

În consecință, referitor la inhibitorii CYP3A4, este contraindicată administrarea concomitentă de simvastatină cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat (vezi pct. 4.3 și 4.5). Dacă tratamentul cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt (și luată în considerare utilizarea unei alte statine) în timpul acestui tratament. În plus, este necesară prudență atunci când simvastatina este administrată în asociere cu anumiți alți inhibitori mai puțin puternici ai CYP3A4: fluconazol, verapamil, diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.5). Trebuie evitat consumul concomitent de suc de grepfrut și simvastatină.

Utilizarea simvastatinei în asociere cu gemfibrozil este contraindicată (vezi pct. 4.3). Datorită riscului crescut de miopatie și rhabdmioliză, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg zilnic la pacienții tratați cu simvastatină în asociere cu alți fibrați, cu excepția fenofibratului. (Vezi pct. 4.2 și 4.5) Este necesară prudență în cazul asocierii fenofibratului cu simvastatină, deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie, când sunt administrate în monoterapie.

Simvastatina nu trebuie administrată în asociere cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat această combinație (vezi pct. 4.5). La pacienții pentru care utilizarea sistemică de acid fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat consult medical dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară. Tratamentul cu statină poate fi reluat la șapte zile după ultima doză de acid fusidic. În circumstanțe excepționale, în care utilizarea sistemică prelungită de acid fusidic este necesară, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării simvastatinei în asociere cu acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Trebuie evitată asocierea simvastatinei, în doze mai mari de 20 mg zilnic, cu amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.5). La pacienții cu HoFH, trebuie evitată administrarea concomitentă a simvastatinei în doze mai mari de 40 mg zilnic, cu lomitapidă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Pacienții tratați cu alte medicamente etichetate ca având un efect inhibitor moderat asupra CYP3A4, concomitent cu simvastatină, în mod particular doze mari de simvastatină, pot avea un risc crescut de miopatie. La administrarea simvastatinei în asociere cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 2-5 ori), poate fi necesară ajustarea dozei de simvastatină. Pentru anumiți inhibitori moderați ai CYP3A4, de exemplu diltiazem, este recomandată o doză maximă de 20 mg simvastatină (vezi pct. 4.2).

Cazuri rare de miopatie/rhabdmioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA reductază și a dozelor hipolipemiante (≥ 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic), deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie, când sunt administrate în monoterapie.

În cadrul unui studiu clinic (perioada mediană de urmărire 3,9 ani) efectuat pe pacienți care prezintă risc crescut de boală cardiovasculară și valori de LDL-C bine controlate cu simvastatină 40 mg/zi, asociată sau nu cu ezetimib 10 mg, nu s-a observat o creștere semnificativă a beneficiilor cardiovasculare la asocierea de niacină (acid nicotinic) în doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi). Astfel, medicii care iau în considerare utilizarea tratamentului combinat cu simvastatină și doze hipolipemiante (≥ 1 g pe zi) de niacină (acid nicotinic) sau medicamente care conțin niacină trebuie să evalueze cu atenție beneficiile și riscurile potențiale și să monitorizeze pacienții cu atenție pentru orice semne și simptome de durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, în special în timpul primelor luni de tratament și atunci când doza oricăruia dintre medicamente este crescută.

Suplimentar, în acest studiu, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,24 % pentru pacienții chinezi cărora li s-a administrat o doză de 40 mg simvastatină sau ezetimib/simvastatină 10/40 mg comparativ cu 1,24 % pentru pacienții chinezi cărora li s-a administrat 40 mg de simvastatină sau ezetimib/simvastatină 10/40 mg concomitent cu acid nicotinic/laropirant 2000 mg/40 mg, cu eliberare modificată. Deși singura populație asiatică evaluată în studiul clinic a fost populația chineză și deoarece incidența miopatiei este mai mare la pacienții chinezi comparativ cu pacienții din altă populație decât cea chineză, administrarea concomitentă de

simvastatină și niacină (acid nicotinic) în doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi) nu este recomandată la pacienții asiatici.

Acipimox prezintă similaritate structurală cu niacina. Deși, acipimox nu a fost studiat, riscul de apariție a efectelor toxice la nivel muscular pot fi similare cu cele ale niacinei.

Efecte hepatice

În studii clinice, la câțiva pacienți cărora li s-a administrat simvastatină au apărut creșteri persistente ale valorilor serice ale transaminazelor (de peste 3 ori LSVN). Când tratamentul cu simvastatină a fost întrerupt la acești pacienți, valorile serice ale transaminazelor de obicei au scăzut lent la cele de dinaintea începerii lui.

Se recomandă efectuarea testelor funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu simvastatină și, ulterior, periodic, conform necesităților clinice. Evaluarea TFH trebuie făcută înainte de creșterea dozei la 80 mg la pacienții care necesită această creștere a dozei, la trei luni după creșterea dozei și apoi periodic (de exemplu de două ori pe an) în cursul primului an de tratament. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care prezintă valori crescute ale valorilor serice ale transaminazelor; la acești pacienți evaluările de laborator trebuie efectuate mai frecvent. În cazul în care valorile serice ale transaminazelor dovedesc progresie, mai ales dacă ele cresc până la de 3 ori LSVN și persistă, administrarea simvastatinei trebuie sistată. Aveți în vedere faptul că ALT poate proveni din mușchi, prin urmare creșterea valorilor ALT împreună cu CPK poate indica miopatie (vezi mai sus *Miopatie/rabdomioliză*).

După punerea pe piață, au existat raportări rare de insuficiență hepatică letală și non-letală la pacienți tratați cu statine, inclusiv simvastatină. Dacă apar afectări grave ale ficatului cu simptome clinice și/sau hiperbilirubinemie sau icter în timpul tratamentului cu ZOCOR, întrerupeți imediat tratamentul. Dacă nu se gasește o altă cauză, nu reîncepeți tratamentul cu ZOCOR.

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă alcool în cantități mari.

Similar altor medicamente hipolipemiante, în timpul tratamentului cu simvastatină s-au raportat creșteri moderate (< 3 ori LSVN) ale valorilor serice ale transaminazelor. Aceste modificări, care au apărut la scurt timp după inițierea terapiei cu simvastatină, au fost de obicei tranzitorii și nu au fost însoțite de niciun simptom, nefiind necesară întreruperea tratamentului.

Diabet zaharat

Unele date sugerează faptul că statinele au ca efect de clasă creșterea glicemiei și la unii pacienți, care prezintă un risc ridicat de a dezvolta diabet zaharat, poate genera un nivel de hiperglicemie la care este adecvată instituirea îngrijirii medicale standard pentru diabet. Pe de altă parte, acest risc este contrabalansat de reducerea riscului vascular în cazul administrării statinelor și prin urmare acesta nu trebuie să fie un motiv de oprire a tratamentului cu statine. Pacienții în situații de risc (glicemie à jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât din punct de vedere clinic cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

Boală pulmonară interstițială

Pentru unele statine, inclusiv simvastatină, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.8). Caracteristicile prezente pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării simvastatinei la pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost evaluate într-un studiu clinic controlat efectuat la adolescenți băieți aflați în stadiul II și peste pe scala Tanner și fete care erau la cel puțin un an după menarhă. Pacienții cărora li s-a administrat simvastatină au prezentat un profil al reacțiilor adverse în general similar

cu cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo. **Nu au fost studiate doze mai mari de 40 mg la această grupă de vârstă.** În acest studiu controlat limitat, nu a existat niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la adolescenții băieți sau fete, sau vreun efect asupra duratei ciclului menstrual la fete. (Vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1.) În timpul tratamentului cu simvastatină, fetele adolescente trebuie să fie consiliate asupra metodelor contraceptive adecvate (vezi pct. 4.3 și 4.6). La pacienții cu vârstă < 18 ani, eficacitatea și siguranța nu au fost studiate pentru perioade de tratament > 48 săptămâni, iar efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale nu sunt cunoscute. Simvastatina nu a fost studiată la pacienți cu vârstă mai mică de 10 ani și nici la copii aflați în perioada prepubertară sau la fete aflate în perioada premenstruală.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiuni cu medicamente hipocolesterolemizante care pot cauza miopatie când sunt administrate în monoterapie

Riscul de miopatie, inclusiv rabdmioliză, este crescut în timpul administrării concomitente cu fibrați. În plus, există o interacțiune farmacocinetică cu gemfibrozilul care determină creșterea concentrațiilor plasmatiche ale simvastatinei (vezi mai jos *Interacțiuni farmacocinetice* și pct. 4.3 și 4.4). Nu există dovezi care să evidențieze că riscul miopatiei depășește suma riscurilor individuale ale simvastatinei și fenofibratului atunci când acestea se administrează concomitent. Nu sunt disponibile date farmacocinetice și de farmacovigilență adecvate pentru alți fibrați. Cazuri rare de miopatie/rabdmioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a simvastatinei cu doze hipolipemizante (≥ 1 g pe zi) de niacină (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Recomandările de prescriere în cazul interacțiunii cu alte substanțe sunt rezumate în tabelul de mai jos (informații suplimentare sunt furnizate în text; vezi și pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Interacțiuni medicamentoase
asociate cu risc crescut de miopatie/rabdomioliză

Substanțe care interacționează	Recomandările de prescriere
<i>Inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodonă Cobicistat Ciclosporină Danazol Gemfibrozil	Contraindicate în asociere cu simvastatină
Alți fibrati (cu excepția fenofibratului)	A nu se depăși doza de 10 mg simvastatină zilnic
Acid fusidic	Nu este recomandat în asociere cu simvastatină
<u>Niacină (acid nicotinic) (≥ 1 g/zi)</u>	<u>Pentru pacienții asiatici, nu se recomandă asocierea cu simvastatină</u>
Amiodaronă Amlodipină Verapamil Diltiazem	A nu se depăși doza de 20 mg simvastatină zilnic
Lomitapidă	La pacienții cu HoFH, a nu se depăși doza de 40 mg de simvastatină zilnic
Suc de grepfrut	A se evita sucul de grepfrut în timpul tratamentului cu simvastatină

Efecte ale altor medicamente asupra simvastatinei

Interacțiuni care implică inhibitori CYP3A4

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4. În timpul tratamentului cu simvastatină, inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4 cresc riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei prin creșterea activității inhibitorii în plasmă a HMG-CoA reductazei. Astfel de inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat. Administrarea concomitentă de itraconazol a avut ca rezultat o creștere de peste 10 ori a expunerii la acidul simvastatinic (metabolitul activ acid beta-hidroxi). Telitromicina a determinat creșterea de 11 ori a expunerii la acidul simvastatinic.

Este contraindicată asocierea cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat, precum și cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt (și luat în considerare utilizarea unei alte statine) în timpul acestui tratament. Este necesară prudență atunci când simvastatina este administrată în asociere cu anumiți alți inhibitori mai puțin puternici ai CYP3A4: fluconazol, verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Fluconazol

Au fost raportate cazuri rare de rabdomioliză asociate cu administrarea concomitentă de simvastatină și fluconazol (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Riscul de apariție a miopatiei/rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de ciclosporină cu simvastatină; prin urmare asocierea cu ciclosporină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4). Cu toate că mecanismul nu este complet înțeles, s-a demonstrat că ciclosporina crește ASC a inhibitorilor HMG-CoA reductazei. Creșterea ASC a acidului simvastatinic se datorează probabil, în parte, inhibării CYP3A4 și/sau POTA1B1.

Danazol

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de danazol cu simvastatină; prin urmare asocierea cu danazol este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozilul crește ASC a acidului simvastatinic de 1,9 ori, posibil datorită inhibării căii de glucuroconjugare și/sau POTA1B1 (vezi pct. 4.3 și 4.4). Administrarea concomitentă cu gemfibrozil este contraindicată.

Acid fusidic

Riscul de apariție a miopatiei inclusiv rabdomioliză poate fi crescut de administrarea sistemică a acidului fusidic concomitent cu statine. Administrarea în asociere a acestei combinații poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente. Mecanismul acestei interacțiuni (fie că este farmacodinamică, fie farmacocinetică, fie ambele) este încă necunoscut. Au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat această combinație. Dacă tratamentul cu acid fusidic este necesar, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. (Vezi pct. 4.4.)

Amiodaronă

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut atunci când se administrează simvastatină concomitent cu amiodaronă (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic, miopia a fost raportată la 6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat concomitent simvastatină 80 mg și amiodaronă. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent amiodaronă.

Blocante ale canalelor de calciu

- Verapamil

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de verapamil cu doze de 40 mg sau 80 mg simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă cu verapamil a determinat o creștere de 2,3 ori a expunerii la acidul simvastatinic datorată probabil, în parte, inhibării CYP3A4. Prin urmare, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții tratați concomitent cu verapamil.

- Diltiazem

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de diltiazem cu doze de 80 mg simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă de diltiazem a determinat o creștere de 2,7 ori a expunerii la acidul simvastatinic, probabil datorită inhibării CYP3A4. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent diltiazem.

- Amlodipină

Pacienții cărora li se administrează concomitent amlodipină și simvastatină prezintă un risc crescut de apariție a miopatiei. Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă de amlodipină a determinat o creștere de 1,6 ori a expunerii la acidul simvastatinic. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent amlodipină.

Lomitapidă

Riscul de miopatie și rbdomioliză poate fi crescut de administrarea concomitentă a lomitapidei cu simvastatină (vezi pct. 4.3 și 4.4). Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 40 mg zilnic la pacienții cu HoFH cărora li se administrează concomitent lomitapidă.

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Pacienții tratați cu alte medicamente etichetate ca având un efect inhibitor moderat asupra CYP3A4, concomitent cu simvastatină, în mod particular doze mari de simvastatină, pot avea un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai proteinelor transportoare POTA1B1

Acidul simvastatinic este un substrat al proteinelor transportoare POTA1B1. Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare POTA1B1 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de acid simvastatinic și un risc crescut de miopatie (vezi pct.4.3 și 4.4).

Niacină (acid nicotinic)

Cazuri rare de miopatie/rbdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a simvastatinei cu doze hipolipemice (≥ 1 g pe zi) de niacină (acid nicotinic). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a unei doze unice de 2 g acid nicotinic cu eliberare prelungită cu simvastatină 20 mg a determinat o creștere modestă a ASC pentru simvastatină și acid simvastatinic și a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) de acid simvastatinic.

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut inhibă citocromul P450 3A4. Consumul concomitent al unor cantități mari (peste 1 litru pe zi) de suc de grepfrut și simvastatină a avut ca rezultat o creștere de 7 ori a expunerii la acidul simvastatinic. De asemenea, consumul a 240 ml de suc de grepfrut dimineața și administrarea de simvastatină seara a avut ca rezultat o creștere de 1,9 ori. Prin urmare, trebuie evitat consumul de suc de grepfrut în timpul tratamentului cu simvastatină.

Colchicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și rbdomioliză la administrarea concomitentă de colchicină și simvastatină la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă monitorizarea clinică atentă a astfel de pacienți care utilizează această asociere.

Rifampicină

Deoarece rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4, pacienții care sunt în tratament de lungă durată cu rifampicină (de exemplu tratamentul tuberculozei) pot prezenta o reducere a eficacității simvastatinei. Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) a acidului simvastatinic a scăzut cu 93% în cazul administrării concomitente cu rifampicină.

Efecte ale simvastatinei asupra farmacocineticii altor medicamente

Simvastatina nu are un efect inhibitor asupra citocromului P450 3A4. Ca urmare, nu este de așteptat ca simvastatina să influențeze concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul citocromului P450 3A4.

Anticoagulante orale

În două studii clinice, unul la voluntari sănătoși și altul la pacienți cu hipercolesterolemie, administrarea de simvastatină 20-40 mg/zi a crescut moderat efectul anticoagulantelor cumarinice: timpul de protrombină, raportat ca Raport Normalizat Internațional (INR), a crescut de la un nivel inițial de 1,7-1,8 la voluntari și de la 2,6-3,4 la pacienți. Au fost raportate cazuri foarte rare de creștere a valorilor INR. La pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu simvastatină, de asemenea, frecvent în perioada de inițiere a tratamentului, pentru a fi siguri că nu se modifică. După ce timpul de protrombină atinge valori stabile, el poate fi monitorizat la intervalele recomandate uzual la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de simvastatină este modificată sau se întrerupe tratamentul, este necesară repetarea aceleiași proceduri. La pacienții care nu au primit anticoagulante, terapia cu simvastatină nu a fost asociată cu hemoragii sau modificări ale timpului de protrombină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

ZOCOR este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Siguranța administrării la gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu administrare de simvastatină la gravide. Rar au fost primite rapoarte privitor la malformațiile congenitale consecutive expunerii intrauterine la inhibitori de HMG-CoA reductază. Totuși, o analiză a aproximativ 200 de sarcini expuse în primul trimestru la simvastatină sau alți inhibitori de HMG-CoA reductază înrudiți, urmărite prospectiv, a arătat o incidență comparabilă a malformațiilor congenitale cu populația generală. Numărul sarcinilor a fost suficient din punct de vedere statistic pentru a exclude o creștere de 2,5 ori sau mai mult a malformațiilor congenitale în baza incidenței calculate.

Cu toate că nu există dovezi că incidența malformațiilor congenitale la urmașii pacienților care au luat ZOCOR sau un alt inhibitor de HMG-CoA reductază similar diferă de cea observată la populația generală, tratamentul mamei cu ZOCOR poate reduce nivelul mevalonatului care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic, iar întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemice pe parcursul sarcinii nu ar trebui să aibă impact mare asupra riscului de lungă durată asociat hipercolesterolemiei. Din aceste motive ZOCOR nu trebuie administrat la gravide, la femei care încearcă să rămână gravide sau la care se presupune o sarcină. Tratamentul cu ZOCOR trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până la decelarea clară a unei posibile sarcini. (Vezi pct. 4.3 și 5.3.)

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ZOCOR sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretă în laptele uman și datorită potențialului de apariție a unor reacții adverse grave, femeile tratate cu ZOCOR nu trebuie să-și alăpteze copiii (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele simvastatinei asupra fertilității la om. Simvastatina nu a avut un efect asupra fertilității la șobolani femele și masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZOCOR nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie luat în considerare faptul că, în experiența de după punerea pe piață, în cazuri rare, s-au raportat amețeli.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele următoarelor reacții adverse, care au fost raportate în cadrul studiilor clinice și/sau din utilizarea după punerea pe piață, sunt clasificate pe baza unei evaluări a ratelor lor de incidență în studii clinice mari, pe termen lung, controlate cu placebo, incluzând studiul HPS și studiul 4S cu 20536 pacienți și, respectiv, 4444 pacienți (vezi pct. 5.1). Pentru studiul HPS au fost înregistrate doar reacțiile adverse grave, precum și mialgia, creșterea concentrației transaminazelor serice și a CPK. Pentru studiul 4S au fost înregistrate toate reacțiile adverse enumerate mai jos. În aceste studii clinice, dacă ratele de incidență în cazul simvastatinei au fost mai mici sau similare celor pentru placebo și au existat relații cauzale justificate cu reacții adverse spontane similare, aceste reacții adverse sunt clasificate ca „rare”.

În studiul HPS (vezi pct. 5.1) în care au fost incluși 20536 pacienți tratați cu ZOCOR 40 mg pe zi (n=10269) sau placebo (n=10267), profilurile de siguranță ale pacienților tratați cu ZOCOR 40 mg au fost comparabile cu cele ale pacienților tratați cu placebo pe durata medie de 5 ani a studiului. Ratele de întrerupere a tratamentului datorită reacțiilor adverse au fost comparabile între cele două grupuri de tratament (4,8 % la pacienții tratați cu ZOCOR 40 mg comparativ cu 5,1 % la pacienții tratați cu placebo). Incidența miopatiei a fost <0,1% la pacienții tratați cu ZOCOR 40 mg. Creșteri ale transaminazelor (>3 ori LSVN confirmată prin

explorări repetate) au apărut la 0,21 % (n=21) dintre pacienții tratați cu ZOCOR 40 mg comparativ cu 0,09 % (n=9) dintre pacienții tratați cu placebo.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate astfel: foarte frecvente ($> 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:

Rare: anemie

Tulburări psihice:

Foarte rare: insomnie

Cu frecvență necunoscută: depresie

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: cefalee, parestezii, amețeli, neuropatie periferică

Foarte rare: afectarea memoriei

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Cu frecvență necunoscută: boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.4)

Tulburări gastro-intestinale:

Rare: constipație, durere abdominală, flatulență, dispepsie, diaree, greață, vărsături, pancreatită

Tulburări hepatobiliare:

Rare: hepatită/icter

Foarte rare: insuficiență hepatică letală și non-letală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Rare: miopatie* (inclusiv miozită), rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4), mialgie, crampe musculare

* Într-un studiu clinic, miopia a apărut frecvent la pacienții tratați cu ZOCOR 80 mg pe zi comparativ cu pacienții tratați cu 20 mg pe zi (respectiv 1,0% față de 0,02%) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Cu frecvență necunoscută: tendinopatie, uneori complicată prin ruptură; miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI)**

** Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI), o miopatie autoimună, în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin: slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine; biopsia musculară a arătat miopatie necrotizantă fără semne de inflamație semnificativă; observându-se o îmbunătățire după utilizarea medicamentelor imunosupresoare (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui:

Cu frecvență necunoscută: disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Rare: astenie

Rar a fost raportat un sindrom probabil de hipersensibilitate care a inclus unele dintre următoarele tulburări: edem angioneurotic, sindrom lupoid, polimialgii reumatice, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, VSH crescut, artrită și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, hiperemie cutanată tranzitorie, dispnee și stare de rău general.

Investigații diagnostice:

Rare: creșteri ale concentrației transaminazelor serice (alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, γ -glutamil transpeptidază) (vezi pct. 4.4 *Efecte hepatice*), valori crescute ale fosfatazei alcaline, creșterea concentrațiilor serice ale CK (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale valorilor HbA1c și ale glicemiei serice à jeun au fost raportate la administrarea de statine, inclusiv ZOCOR.

După punerea pe piață, au existat raportări rare de afectare cognitivă (de exemplu pierdere a memoriei, uitare, amnezie, afectarea memoriei, confuzie) asociate utilizării de statine, inclusiv simvastatină. Raportările nu au fost în general grave și au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu statine, cu timp variabil de debut al simptomelor (1 zi până la ani) și de rezolvare a simptomelor (mediană de 3 săptămâni).

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate la unele statine:

- Tulburări de somn, incluzând coșmaruri
- Disfuncție sexuală
- Diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială).

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu durată de 48 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți (băieți stadiul II și peste pe scala Tanner și fete care erau la cel puțin un an după menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n = 175), profilul de siguranță și tolerabilitate al grupului tratat cu simvastatină a fost, în general, similar cu cel al grupului la care s-a administrat placebo. Efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale nu sunt cunoscute. În prezent, nu sunt disponibile date suficiente privind situația după un an de tratament. (Vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, au fost semnalate câteva cazuri de supradozaj; doza maximă ingerată a fost de 3,6 g. Toți pacienții și-au revenit fără sechele. Nu există tratament specific pentru supradozaj. În acest caz, trebuie adoptate măsuri de tratament simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitor al HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10A A01

Mecanism de acțiune

După administrarea orală, simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată la nivelul ficatului la forma activă corespondentă de beta-hidroxiacid care are o activitate puternică de inhibare a HMG-CoA reductazei (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA-reductază). Această enzimă catalizează conversia HMG-CoA la mevalonat, o etapă precoce a biosintezei colesterolului, care limitează rata de producere a acestuia. S-a demonstrat că ZOCOR determină reducerea atât a concentrațiilor plasmatice normale, cât și a concentrațiilor plasmatice crescute de LDL-colesterol. LDL este format dintr-o lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL) și este catabolizat predominant prin receptorul LDL de înaltă afinitate. Mecanismul efectului ZOCOR de scădere a concentrațiilor plasmatice de LDL poate fi datorat atât reducerii concentrației

plasmatică a VLDL-colesterolului (VLDL-C) cât și inducției receptorului LDL, ducând la reducerea cantității produse și la creșterea catabolizării LDL-C. Concentrația plasmatică a apolipoproteinei B scade, de asemenea, în mod semnificativ în timpul tratamentului cu ZOCOR. În plus, ZOCOR determină creșterea moderată a concentrației plasmatică a HDL-C și reduce concentrația plasmatică a trigliceridelor (TG). Ca rezultat al acestor modificări, scade raportul colesterol total/HDL-C și raportul LDL-C/HDL-C.

Eficacitate și siguranță clinică

Risc crescut de boală cardiacă coronariană (BCC) sau boală cardiacă coronariană preexistentă

În „Heart Protection Study” (HPS) au fost evaluate efectele tratamentului cu ZOCOR la 20536 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 40-80 ani), cu sau fără hiperlipidemie și cu boală cardiacă coronariană, alte boli arteriale ocluzive sau diabet zaharat. În cadrul acestui studiu, 10296 pacienți au fost tratați cu ZOCOR 40 mg/zi și la 10297 pacienți s-a administrat placebo, pentru o perioadă medie de 5 ani. La momentul inițial, 6793 pacienți (33%) au avut valori ale LDL-C sub 116 mg/dl; 5063 pacienți (25%) au avut valori cuprinse între 116 mg/dl și 135 mg/dl; și 8680 pacienți (42%) au avut valori mai mari de 135 mg/dl.

Tratamentul cu ZOCOR 40 mg pe zi în comparație cu placebo a redus semnificativ riscul mortalității de orice cauză (1328 [12,9%] pentru pacienții tratați cu simvastatină comparativ cu 1507 [14,7%] pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo; $p = 0,0003$), datorită unei reduceri cu 18% a ratei mortalității de cauză coronariană (587 [5,7%] comparativ cu 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; reducere a riscului absolut de 1,2%). Reducerea mortalității de cauză non-cardiovasculară nu a avut semnificație statistică. ZOCOR a redus și riscul de evenimente coronariene majore (criteriu final de evaluare compus din infarct miocardic non-letal și deces din cauza BCC) cu 27% ($p < 0,0001$). ZOCOR a redus necesitatea aplicării procedurilor de revascularizare coronariană (inclusiv by-pass coronarian sau angioplastie coronariană transluminală percutană) precum și necesitatea altor proceduri de revascularizare periferice și non-coronariene cu 30% ($p < 0,0001$), și respectiv cu 16% ($p = 0,006$). ZOCOR a redus riscul de accident vascular cerebral cu 25% ($p < 0,0001$), fapt ce poate fi atribuit unei reduceri cu 30% a accidentelor vasculare cerebrale ischemice ($p < 0,0001$). În plus, în cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, ZOCOR a redus riscul de dezvoltare a complicațiilor macrovasculare, inclusiv cel de aplicare a procedurilor de revascularizare periferică (chirurgie sau angioplastie), cel de amputare a membrelor inferioare sau de ulcere gabiere cu 21% ($p = 0,0293$). Reducerea proporțională a ratei acestor evenimente a fost similară pentru fiecare subgrup de pacienți studiat, inclusiv pentru cei fără boli coronariene, dar care prezentau boli arteriale cerebrovasculare sau periferice, bărbați și femei, persoane cu vârsta mai mică sau mai mare de 70 ani la data includerii în studiu, în prezența sau absența hipertensiunii arteriale și, în mod remarcabil, la cei cu valori ale LDL-colesterolului sub 3,0 mmol/l la data includerii în studiu.

În studiul scandinav privind supraviețuirea în cazul administrării simvastatinei (Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)), efectul tratamentului cu ZOCOR asupra mortalității totale a fost evaluat la 4444 pacienți cu BCC și cu o valoare inițială a colesterolului total cuprinsă între 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). În acest studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, pacienții cu angină pectorală sau cu infarct miocardic (IM) în antecedente au urmat un regim alimentar, au primit asistență medicală standard și li s-a administrat fie ZOCOR 20-40 mg/zi ($n = 2221$), fie placebo ($n = 2223$), pe o durată mediană de 5,4 ani. ZOCOR a redus riscul mortalității cu 30% (reducere a riscului absolut de 3,3%). Riscul mortalității din cauza BCC a fost redus cu 42% (reducere a riscului absolut de 3,5%). De asemenea, ZOCOR a redus riscul apariției evenimentelor coronariene majore (decese prin BCC plus infarct miocardic confirmate în spital și infarct miocardic silențioase, non-letale) cu 34%. În plus, ZOCOR a redus semnificativ riscul de evenimente cerebrovasculare letale și non-letale (accidente vasculare cerebrale și atacuri ischemice tranzitorii) cu 28%. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește mortalitatea de cauză non-cardiovasculară.

Studiul eficacității reducerilor suplimentare ale colesterolului și homocisteinei (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)) a evaluat efectul tratamentului cu ZOCOR 80 mg comparativ cu 20 mg (perioada mediană de urmărire 6,7 ani) asupra evenimentelor vasculare majore (EVM; definite ca BCC letale, IM non-letal, proceduri de revascularizare coronariană, accidente vasculare cerebrale letale sau non-letale, sau proceduri de revascularizare periferică) la 12064 pacienți cu infarct miocardic în antecedente. Nu a existat nicio diferență semnificativă în incidența EVM între cele 2 grupuri; ZOCOR 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) față de ZOCOR 80 mg ($n = 1477$; 24,5 %); RR 0,94, 95 % ÎI:

0,88 până la 1,01. Diferența absolută în valoarea LDL-C între cele două grupuri pe parcursul studiului a fost $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profilurile de siguranță au fost similare între cele două grupuri de tratament cu excepția faptului că incidența miopatiei a fost de aproximativ 1,0 % pentru pacienții tratați cu ZOCOR 80 mg comparativ cu 0,02 % pentru pacienții tratați cu 20 mg. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri de miopatie au apărut în timpul primului an de tratament. Incidența miopatiei pe parcursul fiecărui an ulterior de tratament a fost de aproximativ 0,1 %.

Hipercolesterolemie primară și hiperlipidemie mixtă

În cadrul studiilor comparative privind eficacitatea și siguranța administrării simvastatinei în doze de 10, 20, 40 și 80 mg zilnic la pacienții cu hipercolesterolemie, reducerile medii ale LDL-C au fost de 30%, 38%, 41%, respectiv de 47%. În studiile în care au fost incluși pacienți cu hiperlipidemie combinată (mixtă), tratați cu doze de simvastatină de 40 mg și 80 mg, reducerile mediane ale trigliceridelor au fost de 28% și, respectiv, 33% (placebo: 2%) și creșterile medii ale HDL-C au fost de 13% și, respectiv, 16% (placebo: 3%).

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu orb, controlat cu placebo, 175 pacienți (99 băieți aflați în stadiul II și peste pe scala Tanner și 76 fete care erau la cel puțin un an după menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,1 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe) au fost randomizat în grupul de tratament cu simvastatină sau în grupul la care s-a administrat placebo, timp de 24 săptămâni (studiul de bază). Incluziunea în studiu a necesitat o valoare inițială a LDL-C cuprinsă între 160 și 400 mg/dl și cel puțin un părinte cu valori ale LDL-C >189 mg/dl. Doza de simvastatină (o dată pe zi, seara) a fost de 10 mg în primele 8 săptămâni, 20 mg în următoarele 8 săptămâni și 40 mg ulterior. Într-o extensie de 24 săptămâni, au fost selecționați 144 pacienți să continue tratamentul și li s-a administrat simvastatină 40 mg sau placebo.

ZOCOR a redus semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL-C, TG și a apolipoproteinei B. Rezultatele provenite din extensia la 48 săptămâni au fost comparabile cu cele observate în studiul de bază. După 24 săptămâni de tratament, concentrația plasmatică a LDL-C a atins o valoare medie de 124,9 mg/dl (intervalul: 64,0-289,0 mg/dl) în cadrul grupului tratat cu ZOCOR 40 mg, comparativ cu 207,8 mg/dl (intervalul: 128,0-334,0 mg/dl) în grupul la care s-a administrat placebo.

După 24 săptămâni de tratament cu simvastatină (în doze care au crescut de la 10, 20 mg până la 40 mg pe zi, la intervale de 8 săptămâni), ZOCOR a redus, valorile medii ale LDL-C cu 36,8 % (placebo: 1,1% creștere față de momentul inițial), ale apolipoproteinei B cu 32,4% (placebo: 0,5 %) și valorile mediane ale TG cu 7,9 % (placebo: 3,2 %) și a crescut valorile medii ale HDL-C cu 8,3 % (placebo: 3,6 %). Beneficiile pe termen lung ale ZOCOR asupra evenimentelor cardiovasculare la copiii cu HFhe nu sunt cunoscute.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 40 mg zilnic nu au fost studiate la copiii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu simvastatină administrat în copilărie pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la maturitate nu a fost stabilită.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Simvastatina este o lactonă inactivă care este imediat hidrolizată *in vivo* la beta-hidroxiacidul corespunzător, un inhibitor puternic al HMG-CoA reductazei. Hidroliza se produce în principal la nivelul ficatului; viteza de hidroliză la nivelul plasmei umane este foarte mică.

Proprietățile farmacocinetice au fost evaluate la adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

Absorbție

La om, simvastatina este absorbită în proporție mare și prezintă o metabolizare marcată la nivelul primului pasaj hepatic. Metabolizarea la nivelul ficatului este dependentă de fluxul sanguin hepatic. Ficatul este principalul loc de acțiune al metabolitului activ. După administrarea orală a unei doze de simvastatină, s-a constatat o disponibilitate a beta-hidroxiacidului în circulația sistemică mai mică de 5 % din doza administrată. Concentrațiile plasmatice maxime ale inhibitorilor activi sunt atinse după aproximativ 1-2 ore de la administrarea simvastatinei. Consumul concomitent de alimente nu influențează absorbția.

Farmacocinetica administrării de doze unice și multiple de simvastatină a arătat că medicamentul nu se acumulează după administrarea unor doze multiple.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică a simvastatinei și a metabolitului său activ este > 95%.

Eliminare

Simvastatina este un substrat al CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5). Metaboliții majori ai simvastatinei prezenți în plasma umană sunt beta-hidroxiacidul și alți patru metaboliți activi. După administrarea la om a unei doze orale de simvastatină marcată radioactiv, 13% din radioactivitate a fost excretată în urină și 60% în materiile fecale, în decurs de 96 ore. Cantitatea recuperată în materiile fecale reprezintă echivalenți ai medicamentului absorbit excretați în bilă, precum și medicament neabsorbit. După administrarea prin injecție intravenoasă a metabolitului beta-hidroxiacid, timpul mediu de înjumătățire al acestuia a fost de 1,9 ore. O medie de doar 0,3% din doza administrată intravenos a fost excretată în urină, sub formă de inhibitori.

Acidul simvastatinic este transportat activ în hepatocite de transportorul POTA1B1.

Grupe speciale de pacienți

Polimorfism SLCO1B1

Pacienții purtători ai genei SLCO1B1 alela c.521T>C prezintă o activitate mai scăzută a POTA1B1. Expunerea medie (ASC) la principalul metabolit activ, acidul simvastatinic, este 120% la purtătorii heterozigoți ai alelei C (CT) și 221% la purtătorii homozigoți (CC) similară cu expunerea pacienților care prezintă cel mai frecvent genotip (TT). Frecvența apariției alelei C este de 18% în populația europeană, iar frecvența genotipului homozigot CC este de 1,5%. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1, există un risc de expunere crescută la acidul simvastatinic, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale efectuate la animale, cu privire la farmacodinamică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și carcinogenitate, nu există alte riscuri pentru pacient, cu excepția celor anticipate ca urmare a mecanismului farmacologic. După administrarea dozelor maxime tolerate atât la șobolan cât și la iepure, simvastatina nu a produs niciun fel de malformații fetale și nu a avut niciun efect asupra fertilității, funcției de reproducere sau dezvoltării neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Butilhidroxianisol
Acid ascorbic
Acid citric monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat

Film

Hipromeloză
Hidroxipropilceluloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Oxid roșu de fer (E 172) (ZOCOR 10 mg, ZOCOR 20 mg și ZOCOR FORTE 40 mg)
Oxid galben de fer (E 172) (ZOCOR 10 mg și ZOCOR 20 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalaj original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister PVC-PE-PVDC/Al cu 14 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere PVC-PE-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești, Nr. 1A,
Clădirea C1, Etaj 3,
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZOCOR 10 mg
6794/2014/01-02

ZOCOR 20 mg
6795/2014/01-02

ZOCOR FORTE 40 mg
6796/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.