

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simvastatină Arena 10 mg comprimate filmate

Simvastatină Arena 20 mg comprimate filmate

Simvastatină Arena 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Simvastatină Arena 10 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține: 10 mg simvastatină

Simvastatină Arena 20 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține: 20 mg simvastatină

Simvastatină Arena 40 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține: 40 mg simvastatină

Excipienți: conține lactoză

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Simvastatină Arena 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă

Simvastatină Arena 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă

Simvastatină Arena 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Tratamentul hipercolesterolemiei primare sau al dislipidemiei mixte, ca adjuvant al dietei, în cazul în care răspunsul la dietă și la alte măsuri non-farmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere ponderală) nu este adecvat.

Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, ca adjuvant al dietei și a altor tratamente hipolipemice (de exemplu, afereza LDL) sau când aceste tratamente nu sunt adecvate.

Prevenție cardiovasculară

Scăderea mortalității cardiovasculare și a morbidității, la pacienții cu afecțiune cardiovasculară aterosclerotică manifestă sau cu diabet zaharat, cu valori normale sau crescute ale colesterolului, ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc și a altor tratamente cardioprotective (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Doza este de 5-80 mg pe zi, administrată pe cale orală, ca doză unică, la masa de seară. Ajustarea dozelor, dacă este necesar, se va face la intervale de cel puțin 4 săptămâni, până la o doză maximă de 80 mg pe zi, administrată în priză unică seara. Doza de 80 mg se recomandă numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut de complicații cardiovasculare.

Hipercolesterolemie

Pacientul trebuie să urmeze un regim hipocolesterolemiant standard și va continua această dietă pe tot parcursul tratamentului cu Simvastatină. Doza inițială uzuală este de 10 până la 20 mg pe zi, administrată în priză unică, seara. Pacienții care necesită o scădere mai mare a colesterolului, de tip LDL (mai mare de 45%) pot începe tratamentul cu 20-40 mg pe zi, administrate în priză unică seara. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, se va face conform recomandărilor de mai sus.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Ca urmare a rezultatelor obținute în studii clinice controlate, dozele de simvastatină recomandate sunt de 40 mg pe zi sau 80 mg pe zi divizat în 3 prize de 20 mg, 20 mg și 40 mg seara. Simvastatina va fi utilizată ca adjuvant al altor tratamente hipolipemiente (de exemplu, LDL afereza) la acești pacienți sau dacă aceste tratamente nu sunt disponibile.

Prevenție cardiovasculară

La pacienții cu risc crescut de boală cardiacă coronariană (cu sau fără hiperlipidemie), doza uzuală recomandată de simvastatină este de 20 până la 40 mg pe zi, administrată în priză unică, seara. Tratamentul medicamentos poate fi inițiat simultan cu regimul alimentar și exercițiile fizice. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, se va face conform recomandărilor de mai sus.

Tratament asociat

Simvastatina este eficace în monoterapie sau în asociere cu chelatori ai acizilor biliari. Administrarea trebuie să se facă fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie după cel puțin 4 ore după administrarea unui chelator ai acizilor biliari.

În cazul pacienților care sunt tratați cu ciclosporină, danazol, gemfibrozil, alți fibrați (cu excepția fenofibratului) sau doze hipolipemiente de niacină (≥ 1 g pe zi) asociat cu Simvastatină, dozele de simvastatină nu vor depăși 10 mg pe zi. La pacienții care sunt tratați cu amiodaronă sau verapamil concomitent cu Clerivas, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Doza în insuficiență renală

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

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), dozele mai mari de 10 mg/zi se vor administra cu atenție și, dacă este imperios necesar, se vor introduce în terapie cu precauție.

Administrarea la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Administrarea la copii și adolescenți

Simvastatina nu este recomandată pentru utilizare la copii, datorită insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la simvastatină sau la oricare dintre excipienți;
- Afecțiuni hepatice active sau valori crescute persistente ale transaminazelor serice, de etiologie necunoscută;
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6);
- Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, inhibitori ai proteazei HIV, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/rabdomioliză

Simvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, poate determina ocazional miopatii manifestate ca durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, asociate cu valori ale creatinfosfokinazei (CPK) de 10 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN). Uneori miopatia ia forma rabdomiolizei, asociată sau nu cu insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și 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, 41050 pacienți au fost tratați cu simvastatină. 24747 pacienți (aproximativ 60%) au urmat tratamentul pentru cel puțin 4 ani.

Incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,02% la pacienții tratați cu doze de 20 mg pe zi, 0,08% la pacienții tratați cu doze de 40 mg pe zi și 0,453% 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.

Măsurarea creatinfosfokinazei

Creatinfosfokinaza (CPK) nu va fi măsurată după exerciții fizice extenuante sau în prezența altor cauze care ar putea determina creșterea valorilor acesteia, ceea ce ar face dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă valorile inițiale ale CPK sunt crescute semnificativ ($>5 \times$ LSVN), se vor efectua noi măsurători după 5-7 zile, pentru a confirma rezultatele.

Înainte de tratament

Toți pacienții care încep tratament cu simvastatină sau cei cărora le sunt crescute dozele de simvastatină, vor fi avertizați asupra riscului de miopatie și vor fi sfătuiți să raporteze prompt orice durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.

Sunt necesare precauții în cazul pacienților cu factori predispozanți de rabdomioliză. Pentru a stabili o valoare inițială de referință, trebuie măsurată valoarea CPK înainte de începerea tratamentului în următoarele situații:

- pacienți vârstnici (vârsta > 70 ani);
- insuficiență renală;
- hipotiroidism necontrolat;
- antecedente personale sau familiale de tulburărimusculare ereditare;
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea statinelor sau fibraților;
- abuz de alcool etilic.

În asemenea situații, riscul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu posibilele beneficii, și se recomandă 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 început cu precauție. Dacă semnificativ față de valoarea inițială ($>5 \times$ LSVN), tratamentul nu trebuie început.

În cursul tratamentului

Dacă pe parcursul tratamentului cu o statină, la un pacient apar dureri musculare, slăbiciune sau crampe, se va măsura valoarea CPK. Dacă în absența activității fizice susținute, se observă că aceste valori sunt crescute semnificativ ($>5 \times$ LSVN), tratamentul trebuie oprit imediat. Dacă simptomele

musculare sunt severe și determină discomfort zilnic, chiar dacă valoarea CPK este $< 5 \times \text{LSVN}$, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Dacă indiferent de motiv se suspectează declanșarea miopatiei, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă simptomele dispar și valoarea CPK revine la normal, reintroducerea ulterioară a statinei sau introducerea unei alte statine poate fi luată în considerare la cele mai mici doze și sub monitorizare strictă.

Tratamentul cu simvastatină trebuie oprit temporar cu câteva zile înainte de intervenții chirurgicale majore de elecție și când intervin condiții medicale sau chirurgicale majore.

Măsurile de scădere a riscului de apariție a miopatie cauzate de interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Riscul de apariție a miopatie și rabdomiolizei este crescut semnificativ la administrarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 puternici (cum sunt itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV și nefazodonă), precum și cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol (vezi pct. 4.2).

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de asemenea la administrarea asociată a altor fibrați, a dozelor hipolipemiante de niacină (≥ 1 g pe zi) sau la administrarea concomitentă a amiodaronei sau verapamilului cu doze mai mari de simvastatină (vezi pct.4.2 și pct. 4.5). Există, de asemenea, un risc ușor crescut la administrarea concomitentă de diltiazem cu simvastatină în doze de 80 mg pe zi.

În consecință, referitor la inhibitorii CYP3A4, este contraindicată administrarea concomitentă a simvastatinei cu itraconazol, ketoconazol, inhibitori ai proteazei HIV, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5). Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină nu poate fi evitat, administrarea de simvastatină se va întrerupe pe parcursul tratamentului cu acestea. În plus, este necesară prudență în cazul asocierii simvastatinei cu alți inhibitori mai slabi ai CYP3A4: ciclosporină, verapamil, diltiazem (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Trebuie evitată ingestia concomitentă de suc de grapefruit și simvastatină.

Doza de simvastatină nu va depăși 10 mg zilnic la pacienți tratați concomitent cu ciclosporină, danazol, gemfibrozil, doze hipolipemiante de niacină (≥ 1 g pe zi). Asocierea dintre simvastatină și gemfibrozil trebuie evitată, fiind permisă numai în cazul în care beneficiul terapeutic este mai mare decât riscul crescut al administrării asociate. Se va evalua atent beneficiul administrării asociate a simvastatinei în doze de 10 mg zilnic cu alți fibrați (cu excepția fenofibratului), niacinei, ciclosporinei sau danazolului, comparativ cu riscurile potențiale ale acestor asocieri (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Se impune precauție în cazul asocierii dintre fenofibrat și simvastatină, deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie când sunt administrate în monoterapie.

Se va evita administrarea concomitentă a simvastatinei în doze mai mari de 20 mg pe zi cu amiodaronă sau verapamil, fiind permisă numai în cazul în care beneficiul terapeutic este mai mare decât riscul de apariție al miopatiei (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Efecte hepatice

În studiile clinice, au fost raportate câteva cazuri de creșteri persistente ale valorilor concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor (până la > 3 ori LSVN) la pacienți adulți tratați cu simvastatină. Când tratamentul cu simvastatină a fost întrerupt temporar sau definitiv la acești pacienți, valorile transaminazelor au scăzut de obicei lent, până la valorile măsurate înaintea tratamentului.

Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice înainte de începerea tratamentului și apoi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic. Pacienții a căror doză se stabilește prin creșterea treptată la 80 mg pe zi ar trebui să efectueze un test suplimentar înainte de stabilirea dozei la 3 luni după stabilirea dozei la 80 mg și apoi periodic (de exemplu semestrial) în primul an de tratament. Se va acorda o atenție specială pacienților la care apar creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor și pentru aceștia, se vor repeta măsurătorile imediat și apoi mult mai frecvent. Dacă se observă o creștere progresivă a valorilor concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor, în special dacă creșterea este cu valori de 3 ori mai mari decât LSVN și trebuie întreruptă.

Simvastatina se va utiliza cu precauție la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic.

Similar altor medicamente hipolipemiante, după tratamentul cu simvastatină au fost raportate creșteri moderate ($< 3 \times$ LSVN) ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor. Aceste modificări au apărut imediat după inițierea tratamentului cu simvastatină, foarte des au fost tranzitorii, și nu au fost însoțite de simptome clinice, nefiind necesară întreruperea administrării.

Boală pulmonară interstițială

Pe parcursul tratamentului mai ales a celui de lungă durată cu anumite statine au fost raportate în mod excepțional cazuri de boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.8). Manifestările semnalate includ dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează că un pacient prezintă boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiuni cu medicamente hipolipemiante care determină miopatie atunci când sunt administrate în monoterapie.

Riscul de miopatie, incluzând rabdmioliză, este crescut în timpul administrării asociate cu fibrați și niacină (acid nicotinic) (≥ 1 g pe zi). În plus, există o interacțiune farmacocinetică cu gemfibrozilul determinând creșterea concentrațiilor plasmatice ale simvastatinei (vezi mai jos *Interacțiuni farmacocinetice* și pct. 4.2 și 4.4). Dacă simvastatina și fenofibratul sunt administrate asociat, nu există nici o dovadă că riscul de miopatie depășește suma riscurilor individuale ale fiecăreia dintre substanțe. Nu sunt disponibile date farmacocinetice și de farmacovigilență adecvate pentru alți fibrați.

Interacțiuni farmacocinetice

Recomandările de prescriere în cazul interacțiunii cu alte medicamente sunt prezentate în tabelul următor (informații suplimentare pot fi găsite la pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Interacțiuni medicamentoase care conduc la un risc crescut de apariție a miopatiei și a rabdmiolizei.

Medicament	Recomandări de prescriere
Inhibitori puternici ai CYP3A4 : Itraconazol Ketoconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori ai proteazei HIV Nefazodonă	Contraindicate în asociere cu simvastatină.
Gemfibrozil	Asocierea nu este recomandată. Dacă este necesar, nu se va depăși doza de 10 mg simvastatină pe zi.
Ciclosporină Danazol Fibrați (cu excepția fenofibratului) Niacină (> 1 g pe zi)	Nu se va depăși doza de 10 mg simvastatină pe zi
Amiodaronă Verapamil	Nu se va depăși doza de 20 mg simvastatină pe zi.

Diltiazem	Nu se va depăși doza de 40 mg simvastatină pe zi.
Suc de grapefruit	Se va evita sucul de grapefruit pe parcursul tratamentului cu simvastatină.

Efecte ale altor medicamente asupra simvastatinei

Interacțiuni dependente de CYP3A4

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4. Inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4 cresc riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei, prin creșterea concentrațiilor plasmatice active ale inhibitorilor de HMG-CoA pe parcursul tratamentului cu simvastatină. Acești inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV și nefazodonă. Administrarea concomitentă de itraconazol a crescut de peste 10 ori a expunerea la acidul simvastatinic (metabolitul activ beta-hidroxiacid). Telitromicina a crescut de 11 ori expunerea la acidul simvastatinic.

De aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a simvastatinei cu itraconazol, ketoconazol, inhibitori ai proteazei HIV, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă. Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină nu poate fi evitat, administrarea de simvastatină trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu acestea. Simvastatina se va asocia cu precauție cu alți inhibitori mai slabi ai CYP3A4 : ciclosporină, verapamil, diltiazem (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Ciclosporină

Riscul de apariție a miopatiei/rabdomiolizei este crescut prin administrarea concomitentă a ciclosporinei, în special cu doze mari de simvastatină (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4). De aceea, doza de simvastatină nu va depăși 10 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină. Deși mecanismul nu este complet înțeles, ciclosporina crește ASC a inhibitorilor de HMG-CoA reductază: creșterea ASC a acidului simvastatinic este probabilă ca urmare, în parte, datorită inhibiției CYP3A4.

Danazol

Riscul de apariție a miopatie și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă a danazolului cu doze mari de simvastatină (vezi pct. 4.2 și pct 4.4)

Gemfibrozil

Gemfibrozilul crește ASC a acidului simvastatinic de 1,9 ori, posibil ca urmare a inhibării glucuronoconjugării(vezi pct. 4.2 și pct 4.4).

Amiodaronă și verapamil

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut la administrarea concomitentă a amiodaronei sau a verapamilului cu doze mari de simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic în desfășurare, miopia a fost raportată la 6% dintre pacienții tratați cu 80 mg simvastatină și amiodaronă.

O analiză a studiilor clinice disponibile a arătat că incidența miopatiei la pacienții tratați cu 40 mg sau 80 mg simvastatină și verapamil este de aproximativ 1 %. Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă cu verapamil a determinat o creștere de 2,3 ori a expunerii la acid simvastatinic, probabil datorată în parte inhibării CYP3A4. De aceea, doza de simvastatină nu va depăși 20 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu amiodaronă sau verapamil, decât dacă beneficiile terapeutice depășesc clar riscul de miopatie și rabdomioliză.

Diltiazem

O analiză a studiilor clinice disponibile a arătat că incidența miopatiei la pacienții tratați cu 80 mg simvastatină și diltiazem este de aproximativ 1 %. Riscul de apariție a miopatiei la pacienții tratați cu 40 mg simvastatină nu a fost crescut de administrarea concomitentă de diltiazem (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a diltiazem a determinat o creștere de 2,7 ori a expunerii la acid simvastatinic, probabil datorată în parte inhibării CYP3A4. De aceea, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 40 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu diltiazem, cu

excepția cazurilor în care beneficiile terapeutice depășesc clar riscul crescut de miopatie și rabdomioliză.

Sucul de grapefruit

Sucul de grapefruit inhibă citocromul P450 3A4. Consumul concomitent al unor cantități mari (peste 1 litru pe zi) de suc de grapefruit și simvastatină a determinat o creștere de 7 ori a expunerii la acid simvastatinic. Consumul a 240 ml de suc de grapefruit dimineța și administrarea de simvastatină seara a determinat, de asemenea, o creștere de 1,9 ori. De aceea, trebuie evitat consumul de suc de grapefruit pe parcursul tratamentului cu simvastatină.

Efectul simvastatinei asupra farmacocineticii altor substanțe

Simvastatina nu are un efect inhibitor asupra citocromului P450 3A4. De aceea, simvastatina nu va afecta concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de citocromul P450 3A4.

Anticoagulante orale

În două studii clinice, un număr de voluntari sănătoși și celălalt la pacienți cu hipercolesterolemie, s-a dovedit că simvastatina, în doze de 20-40 mg pe zi potențează modest efectul inhibitor de vitamină K (anticoagulante cumarinice); timpul de protrombină exprimat sub forma International Normalized Ratio (INR), a crescut de la valoarea inițială 1,7 până la 1,8 la voluntarii sănătoși respectiv de la 2,6 până la 3,4 la pacienții cu hipercolesterolemie. Au fost raportate foarte rar de creșteri ale INR. La pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înaintea începerii tratamentului cu simvastatină și, frecvent, în faza inițială de tratament, pentru a evidenția o eventuală modificare semnificativă a timpului de protrombină. După stabilizarea valorilor timpului de protrombină, este posibilă monitorizarea acestui parametru la intervalele recomandate uzual pacienților tratați cu anticoagulante cumarinice. În cazul modificării dozei de simvastatină sau întreruperii tratamentului, este necesară repetarea procedurii de mai sus. La pacienții cărora nu li se administrează anticoagulante, nu au fost raportate sângerări sau modificări ale timpului de protrombină pe parcursul tratamentului cu simvastatină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcină

Simvastatina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța administrării la gravide. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu administrare de simvastatină la gravide. Rareori au fost primite rapoarte asupra malformațiilor congenitale consecutiv expunerii intrauterine la inhibitori de HMG-CoA reductază. Totuși o analiză a 200 de sarcini urmărite prospectiv, gravidele fiind expuse la simvastatină sau alți compuși înrudiți inhibitori de HMG-CoA reductază în timpul primului trimestru, a arătat o incidență comparabilă a malformațiilor congenitale cu cea estimată la populația generală. Acest număr de sarcini a fost suficient din punct de vedere statistic pentru a exclude o creștere de 2,5 ori sau mai mare a malformațiilor congenitale în baza incidenței calculate.

Cu toate că nu există dovezi că incidența malformațiilor congenitale la urmașii pacienților care au fost tratate cu simvastatină sau cu alt inhibitor de HMG-CoA reductază similar diferă de cea observată la populația generală, tratamentul mamei cu simvastatină poate să scadă concentrația mavelonatului fetal, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic, iar întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemiante pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact mic asupra riscului de lungă durată asociat hipercolesterolemiei primare. Din aceste motive, simvastatina nu trebuie administrată la gravide, la femei care încearcă să rămână gravide sau la care se presupune o sarcină. Tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până la excluderea clară a unei posibile sarcini (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

La om nu se cunoaște dacă simvastatina sau metaboliții săi se excretă în lapte. Deoarece, la om, multe medicamente se excretă în lapte și datorită riscului de apariție a unor reacții adverse grave, femeile tratate cu simvastatină nu trebuie să-și alăpteze copiii (vezi pct. 4.3).

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

Simvastatina nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, se va avea în vedere faptul că în experiența de după punerea pe piață au fost raportate, în rare cazuri, amețeli.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele următoarelor evenimente adverse, care au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau în utilizarea după punerea pe piață, au fost clasificate în funcție de evaluarea valorilor incidenței în studii clinice, pe termen lung, placebo-controlate, incluzând pacienții din cadrul SPC (studiu de protecție cardiacă) și 4S cu 20.536 pacienți, respectiv cu 4.444 pacienți (vezi pct. 5.1). Pentru SPC, au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave cum sunt mialgia, creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor și ale CPK. Pentru studiul 4S, toate evenimentele adverse și acestea sunt prezentate mai jos. Dacă în aceste studii, valorile incidenței pentru simvastatină au fost mai mici sau egale cu cele pentru placebo, și au existat evenimente adverse raportate spontan având o relație de cauzalitate rezonabilă similară, aceste reacții adverse au fost clasificate ca fiind "rare".

În SPC (vezi pct. 5.1) în care au fost înrolați 20536 pacienți tratați cu 40 mg simvastatină pe zi (n = 10.269) sau cu placebo (n = 10.267), profilurile de siguranță au fost comparabile între pacienții tratați cu 40 mg simvastatină și pacienții tratați cu placebo pe parcursul a 5 ani de studiu. Procentul celor care au încetat tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost comparabil (4,8% dintre pacienții tratați cu 40 mg simvastatină pe zi în comparație cu 5,1% dintre pacienții tratați cu placebo). Incidența miopatiei a fost <0,1% din pacienții tratați simvastatină 40 mg pe zi. Valori crescute ale transaminazelor (> 3 x LSVN confirmate prin repetarea testelor) au apărut la 0,21% (n=21) dintre pacienții tratați cu simvastatină 40 mg pe zi în comparație cu 0,09% (n=9) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Frecvența evenimentelor adverse este clasificată după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sau foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: anemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: cefalee, parestezii, amețelă, neuropatie periferică.

Tulburări gastrointestinale

Rare: constipație, dureri abdominale, flatulență, dispepsie, diaree, greață, vărsături, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită/icter

Foarte rare: insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: miopatie, rabdomioliză (vezi pct. 4.4), mialgie, crampe musculare

Foarte rare: afecțiuni ale tendoanelor, uneori cu complicații până la ruperi.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: astenie

În cazuri rare, s-a semnalat un sindrom de hipersensibilitate aparent care a fost asociat cu unele dintre următoarele simptome: edem angioneurotic, sindrom asemănător celui din lupus, polimialgie

reumatică, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), artrită și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, înroșire tranzitorie a tegumentelor cu senzație de căldură, dispnee și stare de rău general.

Investigații diagnostice

Rare: creșteri ale valorilor transaminazelor serice (alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, gama-glutamyl transpeptidază), (vezi pct. 4.4), creșteri ale fosfatazei alcaline și creșterea valorii CPK (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării anumitor statine, au fost raportate următoarele evenimente adverse: tulburări ale somnului, incluzând insomnie și coșmaruri, pierderea memoriei, disfuncții sexuale, deprimare și în mod excepțional boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul tratamentului de lungă durată.

4.9 Supradozaj

Până în prezent au fost raportate câteva cazuri de supradozaj; doza maximă utilizată a fost de 3,6 g simvastatină. Recuperarea s-a făcut fără sechele la toți pacienții. Nu este disponibil un tratament specific în caz de supradozaj. În acest caz, sunt necesare măsuri generale de tratament, simptomatice și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hipolipemice, hipocolesterolemice, hipotrigliceridemice, inhibitoare ale HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA01.

După administrarea orală, simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată în ficat la forma activă de beta-hidroxiacid, care are o puternică activitate în inhibarea HMG-CoA reductazei (hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductaza). Această enzimă catalizează conversia HMG-CoA reductazei la mevalonat, o etapă precoce a biosintezei colesterolului care limitează biosinteza sa.

S-a demonstrat că simvastatina a determinat atât scăderea concentrațiilor plasmatice normale, cât și a celor crescute de colesterol LDL. LDL se formează din VLDL și este catabolizat predominant prin înalta afinitate a receptorilor LDL. Mecanismul efectului simvastatinei de scădere a concentrațiilor de LDL poate fi datorată atât scăderii concentrațiilor de VLDL-colesterol cât și activării receptorilor LDL, care conduce la scăderea cantității produse și a accelerării catabolizării LDL colesterolului. Tratamentul cu simvastatină mai are ca rezultat o scădere substanțială a apolipoproteinei-B. În plus, simvastatina determină creșterea moderată a concentrației plasmatice a HDL-colesterolului și scade concentrația plasmatică a trigliceridelor. Ca rezultat al acestor modificări, scade raportul colesterol total/HDL și raportul LDL/HDL colesterol.

Risc crescut de boală coronariană cardiacă sau boală coronariană cardiacă preexistentă.

Într-un studiu de protecție cardiovasculară, (SPC), au fost urmărite efectele tratamentului cu simvastatină la 20.536 (cu vârsta între 40 și 80 ani), cu sau fără hiperlipidemie și cu boală coronariană cardiacă, alte afecțiuni arteriale ocluzive sau diabet zaharat. În acest studiu, 10.269 pacienți au fost tratați cu 40 mg simvastatină pe zi și 10.267 pacienți au fost tratați cu placebo pentru o durată medie de 5 ani. Valoarea inițială a LDL colesterolului a fost sub 116 mg/dl la 6.793 pacienți (33%) între 116 mg/dl și 135 mg/dl la 5.063 pacienți (25%) și mai mare 135 mg/dl la 8680 pacienți (42%).;

Tratamentul cu 40 mg simvastatină pe zi a scăzut semnificativ riscul de mortalitate totală pentru toate cauzele (1328 [12,9 %] dintre pacienții tratați cu simvastatină comparativ cu 1.507 [14,7 %] dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; p=0,0003), prin scăderea cu 18% a numărului de decese de cauză coronariană (587 [5,7%]) comparativ cu 707 [6,9%]; p=0,0005; scăderea riscului absolut cu 1,2%). Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește mortalitatea noncardiovasculară. Simvastatina scade, de asemenea, cu 27% (p<0,0001) riscul evenimentelor coronariene severe (criteriul de evaluare fiind compus din riscul de a avea un infarct miocardic nonfatal sau boală coronariană cardiacă). Simvastatina a determinat scăderea necesarului de intervenții pentru revascularizarea miocardică (incluzând bypass coronarian sau angioplastie coronariană

transluminală percutanată), precum și al celor periferice și al procedurilor de revascularizare non-coronariană cu 30% ($p < 0,0001$) și respectiv 16% ($p = 0,006$). Simvastatina scade riscul de accidente cerebrovasculare cu 25% ($p < 0,0001$), datorită scăderii cu 30% a accidentelor cerebrovasculare ischemice ($p < 0,0001$). Suplimentar, în cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, simvastatina a scăzut riscul de apariție a complicațiilor macrovasculare, incluzând procedurile de revascularizare periferică (intervenție chirurgicală sau angioplastie), amputarea membrelor inferioare sau a ulcerațiilor la nivelul membrelor inferioare cu 21% ($p = 0,0293$). Reducerea proporțională a incidenței evenimentelor a fost similară în fiecare subgrup studiat, incluzând pacienții fără boală coronariană dar care au avut boală arterială periferică sau cerebrovasculară, bărbați și femei, pacienți cu vârsta mai mică sau mai mare de 70 de ani la data includerii în studiu, în prezența sau absența hipertensiunii arteriale și în mod special la cei cu valori ale LDL colesterolului sub 116 mg/dl (3,0 mmol/l) la data includerii în studiu.

În studiul Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), efectul simvastatinei asupra mortalității totale a fost evaluat pe 4.444 pacienți cu cardiopatie ischemică și valori inițiale ale colesterolului total de la 212 până la 309 mg/dl (de la 5,5 până la 8,0 mmol/l). În acest studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pacienții cu angină sau cu infarct miocardic (IM) în antecedente au urmat regim alimentar, au primit îngrijire standard și li s-au administrat fie simvastatină 20-40 mg zilnic ($n = 2.221$) fie placebo ($n = 2.223$) cu o durată medie a tratamentului de 5,4 ani. Simvastatina a scăzut riscul de mortalitate cu 30% (scăderea riscului absolut cu 3,3%). Riscul de deces prin boală cardiacă ischemică a fost scăzut cu 42% (scăderea riscului absolut cu 3,5%). De asemenea a scăzut riscul accidentelor coronariene severe cu 34% (decese prin boală cardiacă ischemică, plus infarct miocardic, confirmate în spital și infarcte miocardice silențioase neletale). De asemenea, simvastatina a scăzut semnificativ riscul de accidente cerebrovasculare letale și neletale (accident vascular cerebral și accident ischemic tranzitor) cu 28%. Nu s-au observat diferențe statistice semnificative între grupuri în ceea ce privește mortalitatea de cauză noncardiovasculară.

Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă

În studiile comparative privind eficacitate și siguranța administrării simvastatinei în doze zilnice de 10, 20, 40 și 80 mg la pacienți cu hipercolesterolemie, scăderea medie a valorilor LDL colesterolului au fost de 30, 38, 41 și respectiv 47%. În studiile în care au fost incluși pacienți cu dislipidemie mixtă), cărora li s-au administrat doze de 40 mg și 80 mg simvastatină, scăderea medie a valorilor trigliceridelor la pacienții cu dislipidemie mixtă tratați cu 40 sau 80 mg simvastatină a fost de 28, respectiv 33% (placebo: 2%), iar creșterea medie a valorilor HDL colesterolului a fost de 13 ,respectiv 16% (placebo: 3%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Simvastatina este o lactonă inactivă care este rapid hidrolizată *in vivo* la beta-hidroxiacidul corespunzător, care este un inhibitor puternic al HMG-CoA reductazei. Hidroliza are loc în principal la nivel hepatic, viteza de hidroliză în plasma umană este foarte lentă.

Absorbție

La om simvastatina este bine absorbită și suferă o metabolizare marcată la primul pasaj hepatic. Metabolizarea la nivelul ficatului este dependentă de fluxul sanguin hepatic. Ficatul este primul loc de acțiune al metabolitului activ. După administrarea orală a unei doze de simvastatină, biodisponibilitatea beta-hidroxiacidului în circulația sistemică este mai mică de 5% din doză. Concentrațiile plasmatice maxime ale inhibitorilor activi sunt atinse după aproximativ 1 până la 2 ore de la administrarea dozei de simvastatină. Consumul concomitent de alimente nu afectează absorbția.

Parametrii farmacocinetici determinați după administrarea în doză unică sau după doze repetate de simvastatină au arătat că medicamentul nu se acumulează după administrarea de doze repetate.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a simvastatinei și a metabolizilor săi activi 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 simvastatin beta-hidroxiacidul și alți patru metaboliți activi. La om după administrarea orală de simvastatină radiomarcată, 13% din simvastatina marcată radioactiv s-a excretat în urină și 60% în fecale în primele 96 de ore de la administrare. Substanța recuperată în fecale a constat în metaboliți excretați biliar și substanță neabsorbită. După administrarea prin injecție intravenoasă a metabolitului beta-hidroxiacid, timpul de înjumătățire mediu al acestuia a fost de 1,9 ore. În medie numai 0,3% din doza administrată intravenos s-a eliminat prin urină ca inhibitori ai HMG-CoA reductazei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale la animale, farmacodinamice, de toxicitate repetată, genotoxicitate și carcinogenitate nu există alte riscuri ale pacientului decât cele care pot fi așteptate ținând cont de mecanismul farmacologic. La dozele maxime tolerate atât la șobolan cât și la iepure, simvastatina nu a produs malformații și nu a avut nici un efect asupra fertilității, funcției de reproducere sau a dezvoltării neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Lactoză anhidră,
Celuloză microcristalină,
Amidon pregelatinizat,
Crospovidonă,
Butilhidroxianisol (E320),
Acid ascorbic,
Acid citric anhidru,
Stearat de magneziu,
Hipromeloză,
Triacetat de gliceril,
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Simvastatină Arena 10 mg comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/A1 cu 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 14 comprimate filmate.

Simvastatină Arena 20 mg comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/A1 cu 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 6 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 8 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 14 comprimate filmate

Simvastatină Arena 40 mg comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/A1 cu 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/A1 a câte 7 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DETINĂTORUL AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATĂ

ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Etaj 1, Ap. 1, cod 024022,

București, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

11971/2019/01-02

11972/2019/01-02-03-04-05

11973/2019/01-02-03

9. DATA AUTORIZĂRII SAU REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2021