

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALA A MEDICAMENTULUI

SINTENAL 10 mg comprimate filmate
SINTENAL 20 mg comprimate filmate
SINTENAL 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SINTENAL 10 mg, comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 68,725 mg, Ponceau 4R 0,0006 mg, tartrazină 0,0002 mg

SINTENAL 20 mg, comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 137,45 mg, Ponceau 4R 0,0006 mg, tartrazina 0,0081 mg

SINTENAL 40 mg, comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 274,9 mg, Ponceau 4R 0,042 mg, tartrazină 0,0325 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

SINTENAL 10 mg, comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, de culoare roz-deschis, marcate cu "SV 10" pe una din fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față.

SINTENAL 20 mg, comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, de culoare galben-deschis, marcate cu "SV 20" pe una din fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față.

SINTENAL 40 mg, comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, de culoare roșu-cărmiziu, marcate cu "SV 40" pe una din fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Tratamentul hipercolesterolemiei primare sau dislipidemiei mixte, ca adjuvant al regimului alimentar, când răspunsul la regimul alimentar și la alte tratamente non-farmacologice (de exemplu: exerciții fizice, scădere ponderală) nu este adecvat.

Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote ca adjuvant al regimului alimentar și al altor tratamente de scădere a lipidemiei (de exemplu, LDL afereza) sau dacă aceste tratamente nu sunt adecvate.

Prevenție cardiovasculară

Scăderea mortalității cardiovasculare și a morbidității la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice manifeste sau diabet zaharat, cu valori normale sau crescute ale colesterolului, ca adjuvant pentru corectarea factorilor de risc și al altor terapii cardioprotectoare (vezi pct. 5.1).

4.2. Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Intervalul de dozaj este cuprins între 5 - 80 mg pe zi, administrate oral în priză unică, seara. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, 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 pe zi se recomandă numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut de complicații cardiovasculare.

Hipercolesterolemie

Pacientul trebuie să urmeze un regim hipocolestrolemiant standard și va continua acest regim în timpul tratamentului cu simvastatină. Doza inițială uzuală recomandată este de 10 - 20 mg pe zi, administrată în priză unică, seara. Pacienții care necesită o reducere mai mare a LDL-C (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 seara sau 80 mg pe zi, divizat în 3 prize de 20 mg - dimineața, 20 mg - prânz și 40 mg - seara. Simvastatina va fi utilizată ca adjuvant al altor tratamente hipolipemiante (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 eficientă în monoterapie sau în asociere cu chelatori ai acizilor biliari. Administrarea trebuie să se facă fie cu cel puțin 2 ore înainte de, fie după cel puțin 4 ore de la administrarea chelatorilor acizilor biliari.

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

Dozaj în insuficiența 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 pe zi se vor administra cu atenție și, dacă este imperios necesar, se vor introduce în terapie cu precauție.

Administrare la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Administrare la copii și adolescenți

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

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la simvastatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1;
- Afecțiuni hepatice active sau valori crescute 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 nefazodona) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționari 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 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 secundară mioglobinuriei, fiind raportate cazuri foarte rare de deces. Riscul de apariție al miopatiei este crescut de concentrațiile plasmatice 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 reconfirma rezultatele.

Boală pulmonară interstițială

Pentru unele statine s-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8.). Simptomele de prezentare pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează apariția bolii pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Înainte de tratament

Toți pacienții care încep tratamentul 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:

- vârstnici (vârsta > 70 ani);
- insuficiență renală;
- hipotiroidism necontrolat;
- antecedente personale sau familiale de tulburări musculare 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 valorile de CPK sunt crescute semnificativ față de valoarea inițială ($>5 \times$ LSVN), tratamentul nu trebuie început.

În cursul tratamentului

Dacă în timpul 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 produc disconfort zilnic, chiar dacă valoarea CPK este $< 5 \times$ 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 statine alternative poate fi luată în considerare, dar la cele mai mici doze și sub monitorizare strictă. Tratamentul cu simvastatină va fi oprit temporar cu câteva zile înainte de intervenții chirurgicale majore de elecție și când intervin condiții medicale sau chirurgicale majore.

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

Riscul de apariție a miopatiei și rhabdomiolizei este crescut semnificativ la administrarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu: 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 a rhabdomiolizei este crescut, de asemenea, de administrarea concomitentă a altor fibrați, a dozelor hipolipemiante de niacină (≥ 1 g pe zi) sau de administrarea concomitentă a amiodaronei sau verapamilului cu doze mai mari simvastatina (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 în timpul curei de tratament cu acestea.

În plus, este necesară prudența în cazul asocierii simvastatinei cu alți inhibitori mai slabi ai CYP3A4: ciclosporină, verapamil, diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Trebuie evitată ingestia concomitentă de suc de grapefruit și simvastatină.

Doza de simvastatină nu va depăși 10 mg zilnic la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină, danazol, gemfibrozil, doze hipolipemiante de niacină (≥ 1 g/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 concomitente. Se va evalua atent beneficiul administrării concomitente 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 plasmatică ale transaminazelor (până la $> 3 \times$ 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 creștere 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 se produc creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor și, pentru aceștia, se vor repeta măsurătorile imediat și apoi mult mai frecvent. Dacă se observă o creștere progresivă și persistentă a valorilor concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor, la valori de 3 ori mai mari decât LSVN, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt. 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 plasmatică 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.

Excipienți

Comprimatele filmate de Sintenal conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze aceste medicamente.

Comprimatele filmate de Sintenal conțin agenții azo-coloranți Ponceau 4R (E 124) și tartrazină (E 102) care pot provoca reacții alergice.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiuni cu medicamente hipolipemiante care pot produce miopatie atunci când sunt administrate în monoterapie

Riscul de miopatie, inclusiv rbdomioliză, este crescut în timpul administrării concomitente cu fibrați și niacină (acid nicotinic) (≥ 1 g pe zi). În plus, există o interacțiune farmacocinetică cu gemfibrozilul care determină creșterea concentrațiilor plasmatiche ale simvastatinei (vezi mai jos "Interacțiuni farmacocinetice și pct. 4.2 și pct. 4.4). Dacă simvastatina și fenofibratul sunt administrate concomitent, 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 rbdomiolizei.

Medicament	Recomandări de prescriere
Inhibitori puternici ai CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori ai proteazei HIV Nefazodonă	Contraindicate în asocieri cu simvastatină.
Gemfibrozil	Asocierea nu este recomandată. Dacă este necesar, nu se va depăși doza de 10 mg simvastatină pe zi.
Ciclosporină Danazol Fibrati (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 în timpul 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 rbdomiolizei prin creșterea concentrațiilor plasmatiche active ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază în timpul tratamentului cu simvastatină. Acești inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV și nefazodonă.

Administrarea concomitentă de itraconazol a crescut de 10 ori 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 în timpul curei de tratament cu acestea. Simvastatina se va asocia cu precauție cu alți inhibitori mai slabi ai CYP3A4 cum sunt: 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 probabil ca urmare, în parte, datorată inhibării CYP3A4.

Danazol

Riscul de apariție a miopatiei 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 de 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 de 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 de miopatie și rabdomioliză.

Suc 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 dimineața și administrarea de simvastatină seara a determinat, de asemenea, o creștere de 1.9 ori. De aceea, trebuie evitat consumul de suc de grapefruit în timpul tratamentului cu simvastatină.

Efectul simvastatinei asupra farmacocineticii altor substanțe

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

Anticoagulante orale

În două studii clinice, unul la voluntari sănătoși și celălalt la pacienți cu hipercolesterolemie, s-a dovedit că simvastatina, în doze de 20 - 40 mg pe zi, potențează modest efectul anticoagulantelor cumarinice; timpul de protrombină, exprimat sub forma International Normalised Ratio (INR), a crescut de la valoarea inițială 1,7 la 1,8 la voluntarii sănătoși și de la 2.6 la 3.4 la pacienții cu hipercolesterolemie. Au fost raportate foarte rar 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 sângeri sau modificări ale timpului de protrombină în timpul tratamentului cu simvastatină.

4.6. Sarcina și alăptarea

Sarcina

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

La gravide, nu a fost stabilită siguranța administrării. La gravide, nu au fost efectuate studii clinice controlate cu simvastatină. Rareori, au fost primite rapoarte asupra malformațiilor congenitale consecutive 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 de sarcină, 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 tratați cu simvastatină sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază similar diferă de cea observată la populația generală, tratamentul mamei cu simvastatină poate reduce concentrația mevalonatului fetal, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic, iar întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemice 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 femeile care încearcă să rămână gravide sau la care se presupune o sarcină. Tratamentul cu simvastatina 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 influențează 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 după punerea pe piață, au fost raportate în rare cazuri, amețeli.

4.8. Reacții adverse

Frecvențele următoarelor evenimente 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, la pacienții incluși într-un SPC (studiu de protecție cardiacă) și un studiu 4S cu 20536 și respectiv 4444 pacienți (vezi pct. 5.1). Pentru SPC, au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave cum ar fi mialgia, creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor și ale CPK. Pentru studiul 4S, au fost înregistrate 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 = 10269) sau la care s-a administrat placebo (n = 10267), profilurile de siguranță au fost comparabile între pacienții tratați cu 40 mg simvastatină și pacienții la care s-a administrat 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 la care s-a administrat 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 (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), 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, amețeală, neuropatie periferică.

Tulburări gastro-intestinale

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

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită / icter.

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.

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 VSH, artrite și artralгии, urticarie, fotosensibilizare, 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).

La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Tulburări ale somnului, incluzând insomnie și coșmaruri;
- Amnezie;
- Disfuncții sexuale;
- Depresie;
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4.)

4.9. Supradozaj

Până în prezent, au fost raportate câteva cazuri de supradozaj; doza maximă utilizată a fost de 3.6 g simvastatină. La toți pacienții recuperarea s-a făcut fără sechele. Nu este disponibil un tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj sunt necesare măsuri generale de tratament, simptomatice și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, hipocolesterolemiante și hipotrigliceridemiante, inhibitori ai 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 prezintă o puternică activitate în inhibarea HMG-CoA reductazei (3-hidroxi-metilglutarilcoenzima A reductaza). Această enzimă catalizează conversia HMG-CoA reductazei la mevalonat, o etapă precoce a biosintezei colesterolului care limitează producerea sa. S-a demonstrat că simvastatina a determinat atât scăderea concentrațiilor plasmatiche 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 datorat atât reducerii concentrațiilor de VLDL colesterol, cât și activării receptorilor LDL, care conduce la reducerea cantității produse și a accelerării catabolizării LDL colesterolului. Tratamentul cu simvastatină mai are ca rezultat o

reducere substanțială a apolipoproteinei-B. În plus, simvastatina determină creșterea moderată a concentrației plasmatice a HDL-colesterolului și reduce concentrația plasmatică a trigliceridelor.

Ca rezultat al acestor modificări, scade raportul colesterol total/HDL colesterol 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 20536 pacienți (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, 10269 pacienți au fost tratați cu 40 mg simvastatină pe zi și la 10267 pacienți s-a administrat placebo, pentru o durată medie de 5 ani. Valoarea inițială a LDL colesterolului a fost sub 116 mg/dl la 6793 pacienți (33 %), între 116 mg/dl și 135 mg/dl la 5063 pacienți (25 %) și mai mare de 135 mg/dl la 8680 pacienți (42 %).

Tratamentul cu 40 mg simvastatină pe zi a redus semnificativ riscul de mortalitate totală pentru toate cauzele (1328 [12,9%] dintre pacienții tratați cu simvastatină, comparativ cu 1507 [14,7 %] dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; $p=0.0003$), prin reducerea cu 18 % a numărului de decese de cauză coronariană (587 [5,7 %] comparativ cu 707 [6,9 %]; $p=0.0005$; reducerea riscului absolut cu 1,2 %). Nu s-au observat diferențe semnificative statistice în ceea ce privește mortalitatea de cauză noncardiovasculară.

Simvastatina reduce, de asemenea, cu 27 % ($p < 0,0001$) riscul evenimentelor coronariene severe (criteriul de evaluare fiind reprezentat de riscul de a avea un infarct miocardic nonfatal sau boală coronariană cardiacă).

Simvastatina a determinat scăderea necesarului de intervenții pentru revascularizare miocardică (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 reduce riscul de accidente cerebrovasculare cu 25 % ($p < 0.0001$), datorită reducerii cu 30 % a accidentelor cerebrovasculare ischemice ($p < 0.0001$). Suplimentar, în cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, simvastatina a redus riscul de apariție a complicațiilor macrovasculare, inclusiv a necesității procedurilor de revascularizare periferică (intervenție chirurgicală sau angioplastie), amputarea membrelor inferioare sau a ulcerărilor la nivelul picioarelor cu 21 % ($p = 0,0293$). Reducerea proporțională a incidenței evenimentelor a fost similară în fiecare subgrup studiat, inclusiv în cazul pacienților fără boală coronariană, dar care au avut afecțiuni arteriale periferice sau cerebrovasculare, 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 efectul simvastatinei asupra mortalității totale a fost evaluat pe 4444 pacienți cu cardiopatie ischemică și valori inițiale ale colesterolului total de 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l).

În acest studiu multicentric, randomizat, dublu orb, placebo-controlat, pacienții cu sau fără istoric de infarct miocardic (IM) au urmat un regim alimentar, au primit o îngrijire standard, au fost tratați fie cu 20-40 mg simvastatină zilnic ($n=2221$), fie au primit placebo ($n=2223$), cu o durată medie a tratamentului de 5,4 ani. Simvastatina a redus riscul de mortalitate cu 30 % (reducerea riscului absolut cu 3,3 %). Riscul de deces prin boală cardiacă ischemică a fost redus cu 42 % (reducerea riscului absolut cu 3.5 %). De asemenea, simvastatina a redus riscul accidentelor coronariene severe cu 34 % (decese prin boală cardiacă ischemică plus infarct miocardic, confirmate în spital și infarcte miocardice silențioase nonfatale).

De asemenea, simvastatina a redus semnificativ riscul de accidente cerebrovasculare fatale și nonfatale (accident vascular cerebral, AIT) 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 eficacitatea și siguranța administrării simvastatinei în doze zilnice de 10, 20, 40 și 80 mg la pacienți cu hipercolesterolemie, reducerea medie a valorilor LDL colesterolului a fost de 30, 38, 41 și respectiv 47%. În studiile în care au fost incluși pacienți cu dislipidemie mixtă s-au administrat doze de 40 mg și 80 mg simvastatină, reducerea medie a valorilor trigliceridelor la pacienții cu dislipidemie mixtă tratați cu 40 sau 80 mg simvastatină fiind de 28, respectiv 33 % (placebo: 2 %) și creșterea medie a valorilor HDL colesterolului fiind 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 betahidroxiacidului în circulația sistemică este mai mică de 5 % din doză. Concentrațiile plasmatice maxime ale inhibitorilor activi sunt atinse după aproximativ 1-2 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 betahidroxiacidul și alți patru metaboliți activi. La om, după administrarea orală de simvastatină radiomarcată, 13 % din radioactivitate s-a excretat în urină și 60 % în scaun, după 96 ore de la administrare. Radioactivitatea detectată în scaun a constat în metaboliți excretați biliar și substanța neabsorbită. După administrarea prin injecție intravenoasă a metabolitului betahidroxiacid, 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

Datele nonclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea farmacodinamiei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea, cu excepția celor așteptate ca urmare a mecanismului de acțiune.

După administrarea dozelor maxime tolerate la șobolan și la iepure, simvastatina nu a produs malformații congenitale și nu a avut efecte asupra fertilității, funcției de reproducere sau a dezvoltării neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Acid citric anhidru
Acid ascorbic
Butilhidroxianisol
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu
Film
Hipromeloză
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Ponceau 4 R (E 124)
Tartrazină (E 102)

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 25 °C, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/A1 a câte 10 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. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. AC HELCOR PHARMA S.R.L.

Str. Dr. Victor Babeș nr. 50, Baia Mare, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12053/2019/01

12054/2019/01

12055/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iunie 2019.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019