

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vasilip 10 mg comprimate filmate

Vasilip 20 mg comprimate filmate

Vasilip 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vasilip 10 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține 10 mg simvastatină.

Vasilip 20 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține 20 mg simvastatină.

Vasilip 40 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține 40 mg simvastatină.

Excipient cu efect cunoscut:

	<u>Vasilip 10 mg</u>	<u>Vasilip 20 mg</u>	<u>Vasilip 40 mg</u>
<u>lactoză</u>	<u>64,53 mg</u>	<u>129,05 mg</u>	258,11 mg

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Vasilip 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm.

Vasilip 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare albă, cu diametrul de 8 mm.

Vasilip 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, ușor biconvexe, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Calea de administrare

Orală

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) a fost inadecvat.

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

Prevenție cardiovasculară

Reducerea mortalității cardiovasculare și a morbidității, la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice manifestă sau cu diabet zaharat, cu valori normale sau crescute ale colesterolului, ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc și a altor tratamente cardioprotectoare (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Intervalul de dozaj recomandat este de 5 mg până la 80 mg pe zi, în administrare orală, în doză zilnică unică, seara. Ajustările dozei, dacă este necesar, trebuie efectuate la intervale de cel puțin 4 săptămâni, până la o doză maximă de 80 mg pe zi, în priză unică, seara. Doza de 80 mg este recomandată numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut pentru complicații cardiovasculare, care nu au ajuns la țintele terapeutice cu doze mai mici și când beneficiile estimate depășesc potențialele riscuri (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Hipercolesterolemie:

Pacientul va începe o dietă standard hipocolesterolemică și va continua această dietă pe tot parcursul tratamentului cu simvastatină. Doza inițială este în general de 10-20 mg pe zi, administrată ca doză unică, seara. În cazul pacienților la care este necesară o reducere mai mare a LDL-colesterolului (mai mult de 45%), doza inițială este de 20-40 mg pe zi, administrată ca doză unică seara. Ajustările dozei, dacă este necesar, trebuie efectuate cum este specificat anterior.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Pe baza rezultatului studiului clinic controlat, doza recomandată este de 40 mg pe zi simvastatină, seara, sau 80 mg pe zi divizat în 3 doze de 20 mg, 20 mg și o doză de 40 mg seara. Simvastatina trebuie utilizată ca un adjuvant la alte tratamente hipolipemiante (de exemplu, afereza LDL) pentru acești pacienți sau dacă asemenea tratamente nu sunt disponibile.

La pacienții tratați concomitent cu lomitapidă și simvastatină, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 40 mg/zi (vezi pct 4.3, 4.4 și 4.5).

Prevenție cardiovasculară

Doza uzuală de Vaslip este de 20-40 mg pe zi, administrată ca doză unică, seara, la pacienții cu risc crescut de boală cardiacă coronariană (BCC, cu sau fără hiperlipidemie). Tratamentul medicamentos poate fi inițiat simultan cu dieta și exerciții fizice. Ajustările dozei, dacă sunt necesare, trebuie efectuate cum s-a specificat mai sus.

Tratament concomitent:

Simvastatina este eficace ca monoterapie sau în asociere cu secheștranti ai acidului biliar. Doza trebuie administrată fie cu mai mult de 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după administrarea unui secheștrant al acidului biliar.

La pacienții la care se administrează concomitent simvastatină și fibrați, alții decât gemfibrozil (vezi pct. 4.3) sau fenofibrat, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg/zi. La pacienții

la care se administrează concomitent amiodaronă, amlodipină, verapamil, diltiazem sau medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir, împreună cu simvastatină, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Insuficiența renală

Nu este necesară nici o reducere a dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), dozele peste 10 mg/zi trebuie utilizate cu precauție și, dacă este necesar, trebuie începute cu precauție.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți (pentru băieți Stadiul Tanner II și peste și la fete cu cel puțin un an post-menarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza uzuală inițială recomandată este de 10 mg o dată pe zi, seara. Copiii și adolescenții trebuie să fie trecuți pe o dietă standard de scădere a colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu simvastatină; această dietă trebuie continuată în timpul tratamentului cu simvastatină.

Intervalul recomandat de doze este de 10 - 40 mg simvastatină pe zi, doza maximă recomandată este de 40 mg pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de obiectivul recomandat de terapie, după recomandările de tratament pediatric (vezi pct. 4.4 și 5.1). Ajustările trebuie să fie efectuate la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Experiența utilizării simvastatinei la copii înainte de pubertate este limitată.

Mod de administrare

Administrare orală. Vasilip poate fi administrat seara, sub forma unei doze unice.

4.3 Contraindicații

Vasilip nu trebuie administrat în:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- boală hepatică activă sau concentrații persistente crescute ale transaminazelor serice, cu etiologie necunoscută;
- sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6);
- administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 puternici (care cresc valorile ASC de aproximativ 5 ori peste valorile normale sau mai mult) (de ex. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazei 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, administrarea concomitentă de lomitapidă cu simvastatină în doze > 40 mg (vezi pct 4.2, 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/Rabdomioliză

Simvastatina, ca și alți inhibitori de HMG-CoA reductază, produce ocazional miopatie, manifestată prin durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară, cu valori ale creatinkinazei (CK) de 10 ori mai mari decât limita superioară normală (LSN). Miopatia ia uneori forma rabdomiolizei, cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și foarte rar au fost raportate cazuri letale. Riscul de miopatie este crescut de concentrațiile plasmatiche ridicate ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază (de exemplu, niveluri plasmatiche crescute de simvastatină și acid simvastatinic), care se pot datora, în parte, medicamentelor care interferează cu metabolizarea și/sau căile de transport ale simvastatinei (vezi pct. 4.5).

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, riscul de miopatie/rabdomioliză este determinat de doză. Într-o bază de date pentru studii clinice, în care 41 413 pacienți au fost tratați cu simvastatină, dintre care 24 747 pacienți (aproximativ 60%) cu un timp mediu de urmărire de cel puțin 4 ani, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,03%, 0,08% și 0,61% la pacienții tratați cu doze de 20, 40, respectiv 80 mg pe zi. În timpul acestor studii, pacienții au fost monitorizați cu atenție și anumite medicamente care ar fi putut determina interacțiuni au fost excluse.

În cadrul unui studiu clinic în care pacienți cu antecedente de infarct miocardic au fost tratați cu simvastatină 80 mg/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 pacienții 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 Vasilip trebuie utilizată numai la pacienții 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 = 7 367) comparativ cu 0,24 % în cazul pacienților chinezi (n = 5 468). 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.

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Vasilip trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

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 miopatia este, în general, de aproximativ 1%, fără teste genetice. Pe baza rezultatelor studiului SEARCH, purtătorii alelei C homozigote (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 heterozigote (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.

Determinarea creatinkinazemiei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după efort intens sau în prezența oricărei cauze alternative plauzibile pentru creșterea CK, deoarece aceasta face dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă

concentrațiile CK sunt semnificativ crescute inițial ($> 5 \times \text{LSN}$), concentrațiile trebuie remăsurate în următoarele 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

Înainte de începerea tratamentului

Toți pacienții care încep tratamentul cu simvastatină, sau cei a căror doză de simvastatină este crescută, trebuie informați despre riscul de miopatie și sfătuiți să raporteze prompt orice durere musculară neexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune musculară.

Trebuie manifestată precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. În scopul stabilirii unei valori inițiale de referință, concentrația de CK trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului în următoarele situații:

- vârstnici (vârsta > 65 ani);
- sex feminin
- insuficiență renală;
- hipotiroidism netratat;
- antecedente personale sau familiale de boli musculare ereditare;
- antecedente de toxicitate musculară la statină sau fibrat;
- alcoolism.

În aceste situații, riscul tratamentului trebuie considerat în relație cu beneficiul posibil și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă pacientul a avut în antecedente o boală musculară la fibrat sau statină, tratamentul cu o altă substanță din aceeași clasă trebuie început numai cu precauție. Dacă concentrațiile de CK au valori inițiale semnificativ crescute ($> 5 \times \text{LSN}$), tratamentul nu trebuie început.

În timpul tratamentului

Dacă durerea musculară, slăbiciunea sau crampele musculare apar în timpul tratamentului pacientului cu statina, concentrațiile de CK ale acestuia trebuie măsurate. Dacă în absența unui efort intens aceste concentrații sunt semnificativ crescute ($> 5 \times \text{LSN}$), tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomele musculare sunt severe și produc disconfort zilnic, chiar dacă concentrațiile de CK sunt $< 5 \times \text{LSN}$, întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere. Dacă miopatia este suspectată pentru oricare alt motiv, tratamentul trebuie întrerupt.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrozantă 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 electivă majore și atunci când intervin orice afecțiuni majore de natură medicală sau chirurgicală.

Măsuri pentru reducerea riscului de miopatie produs de interacțiunile medicamentoase (vezi și pct. 4.5)

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

De asemenea, riscul de miopatie și rbdomioliză este amplificat de utilizarea concomitentă de amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem și anumite doze de simvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.5). Riscul de miopatie, inclusiv rbdomioliză, poate fi crescut la administrarea concomitentă de acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). La pacienții cu HoFH, acest risc poate crește prin administrarea concomitentă de lomitapidă și simvastatină.

În consecință, referitor la inhibitorii CYP3A4, este contraindicată administrarea concomitentă de simvastatină cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazei 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 potenți ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt (poate fi luată în considerare utilizarea alternativă a altei statine). În plus, trebuie luate măsuri de precauție atunci când simvastatina este asociată cu anumiți alți inhibitori ai CYP3A4, mai puțin puternici: fluconazol, verapamil, diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.5).

În timpul tratamentului cu simvastatină trebuie evitat consumul concomitent de suc de grepfrut.

Utilizarea simvastatinei în asociere cu gemfibrozil este contraindicată (vezi pct. 4.3). Datorită riscului crescut de miopatie și rbdomioliză, 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.

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a fenofibratului cu simvastatina, deoarece oricare dintre aceste substanțe poate provoca miopatie, când sunt administrate în monoterapie.

Vasilip nu trebuie administrat în asociere cu forme farmaceutice cu administrare sistemică de acid fusidic sau în intervalul de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. 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.

Au fost raportate cazuri de rbdomioliză (inclusiv unele cazuri letale), la pacienții care au primit acid fusidic și statine în asociere (vezi pct. 4.5). 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 Vasilip 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. 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).

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP). Administrarea concomitentă a medicamentelor inhibitoare ale BCRP (de exemplu, elbasvir și grazoprevir) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale simvastatinei și la

creșterea riscului de miopatie; prin urmare, trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de simvastatină, în funcție de doza prescrisă. Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir împreună cu simvastatină nu a fost studiată; totuși, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Cazuri rare de miopatie/rabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA reductază și a dozelor hipolipemice (≥ 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 hipolipemice (≥ 1 g/zi). Astfel, medicii care iau în considerare utilizarea tratamentului combinat cu simvastatină și doze hipolipemice (≥ 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 oricărui 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 2 000 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 hipolipemice (≥ 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.

Daptomicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză la administrarea concomitentă a daptomicinei cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatina). Se recomandă precauție la prescrierea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei împreună cu daptomicină, deoarece ambele pot determina miopatie și/sau rabdomioliză când sunt utilizate în monoterapie. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării simvastatinei la pacienții aflați în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente sunt mai mari decât riscurile. Consultați informațiile privind prescrierea daptomicinei pentru a obține mai multe informații despre această posibilă interacțiune cu inhibitorii HMG-CoA reductazei (de exemplu, simvastatina) și pentru îndrumări suplimentare privind monitorizarea (vezi pct. 4.5).

Disfuncție hepatică

În studiile clinice, creșterea persistentă a valorilor serice ale transaminazelor (până la $> 3 \times$ LSN) a apărut la câțiva pacienți adulți tratați cu simvastatină. Dacă simvastatina a fost întreruptă sau încetată la acești pacienți, de obicei valorile serice ale transaminazelor au revenit încet la cele măsurate înaintea începerii tratamentului.

Este recomandată efectuarea testelor funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și apoi oricând este indicat clinic.

La pacienții la care doza se stabilește prin creștere treptată până la doza de 80 mg, trebuie să se efectueze un test suplimentar, anterior stabilirii treptate a dozei, la 3 luni după începerea administrării acestei doze și apoi periodic (de exemplu, semestrial) în timpul primului an de tratament. Trebuie acordată atenție specială pacienților la care apar valori serice crescute ale transaminazelor și, în cazul acestor pacienți, determinările trebuie repetate prompt și, ulterior, efectuate mai frecvent.

Dacă se observă o creștere progresivă și persistentă a valorilor serice ale transaminazelor, în special la valori de 3 ori mai mari decât LSN, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt.

Aveți în vedere faptul că ALT poate proveni din mușchi, prin urmare creșterea valorilor ALT împreună cu CK poate indica miopatie (vezi mai sus *Miopatie/rabdomioliză*).

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

Produsul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool.

Ca și în cazul altor agenți hipolipemianți, după tratamentul cu simvastatină au fost raportate creșteri (< 3 x LSN) moderate ale transaminazelor serice. Aceste modificări au apărut curând după începerea tratamentului cu simvastatină, au fost adesea tranzitorii, nu au fost însoțite de nici un simptom, iar întreruperea tratamentului nu a fost necesară.

Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele posedă un efect de clasă de creștere a glicemiei și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot determina un nivel al hiperglicemiei care să necesite tratament formal antidiabetic.

Totuși, acest risc este compensat de reducerea riscului vascular prin utilizarea statinelor și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemia à jeun de 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceridemie crescută, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați clinic și biochimic, în conformitate cu ghidurile naționale de tratament.

Pneumonie interstițială

La utilizarea unor statine, inclusiv simvastatină, în special în cadrul tratamentelor pe timp îndelungat, au fost raportate cazuri exceptional de rare de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Semnele clinice pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, pierderea greutatei generale și hipertermie). Dacă se suspectează că un pacient prezintă pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 17 ani

Siguranța și eficacitatea simvastatinei la copii cu vârsta de 10-17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost evaluate în studii clinice controlate, efectuate la adolescenți băieți aflați în stadiul II Tanner sau mai mare și la fete, la care menarha s-a instalat de cel puțin 1 an. Profilul de siguranță al pacienților tratați cu simvastatină a fost similar cu al celor tratați cu placebo.

Nu a fost studiată administrarea de doze mai mari de 40 mg la acești pacienți. În cadrul acestui studiu controlat limitat nu au fost înregistrate efecte negative detectabile asupra maturizării sexuale la ambele sexe și nici asupra duratei menstruelor (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1). Fetele adolescente trebuie consiliate să folosească o metodă contraceptivă adecvată pe durata tratamentului cu simvastatină (vezi pct. 4.3 și 4.6). La pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani, eficacitatea și siguranța nu au fost studiate pe perioade mai mari de 48 săptămâni, iar efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale nu sunt cunoscute. Simvastatina nu a fost studiată la copii cu vârsta mai mică de 10 ani sau la copii prepuberali sau la fete în premenarhă.

Excipienți:

Vasilip conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la lactoză, deficiență totală de lactază sau sindrom de malabsorbție glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Există mai multe mecanisme probabile pentru interacțiunile potențiale cu inhibitorii HMG-CoA reductazei. Medicamentele și produsele pe bază de plante care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau căile de transport (de exemplu OATP1B) pot determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de simvastatină și acid simvastatinic și pot duce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Consultați informațiile privind prescrierea ale tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține mai multe informații privind potențialele lor interacțiuni cu simvastatina și/sau potențialul lor de alterare a enzimelor sau transportului și posibile ajustări ale dozei și tratamentelor.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiuni cu medicamentele pentru reducerea lipidemiei care pot provoca miopatie atunci când sunt administrate în monoterapie

Riscul de miopatie, incluzând rbdomioliză, este crescut în timpul administrării concomitente cu fibrați. În plus, există o interacțiune farmacocinetică cu gemfibrozilul, care determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale simvastatinei (vezi mai jos, *Interacțiuni farmacocinetice* și pct. 4.3 și 4.4). Când simvastatina și fenofibratul sunt administrate concomitent, nu există dovezi că riscul de apariție a miopatiei depășește suma riscurilor individuale ale fiecăreia dintre substanțe. Nu sunt disponibile date farmacocinetice și de farmacovigilență adecvate pentru alți fibrați. Cazuri rare de miopatie/rbdomioliză au fost asociate cu administrarea combinată de simvastatină cu doze hipolipemiante de niacină (≥ 1 g pe zi) (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/rbdomioliză	
Substanțe cu care interacționează simvastatina	Recomandări de prescriere
<i>Inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodonă Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Administrarea concomitentă cu simvastatina este contraindicată
Alți fibrați (cu excepția fenofibratului)	A nu se depăși doza zilnică de 10 mg simvastatină
Acid fusidic	Nerecomandat în asociere cu simvastatina
Niacină (acid nicotinic) (≥ 1 /zi)	Nerecomandat în asociere cu simvastatina la pacienții asiatici
Amiodaronă Amlodipină Verapamil Diltiazem Elbasvir	A nu se depăși doza zilnică de 20 mg simvastatină

Grazoprevir	
Lomitapidă	A nu se depăși doza zilnică de 40 mg simvastatină la pacienții cu HoFH
Daptomicină	Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării simvastatinei la pacienții aflați în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente sunt mai mari decât riscurile (vezi pct. 4.4)
Suc de grepfrut	Se va evita sucul de grepfrut în timpul tratamentului cu simvastatină

Efectele altor medicamente asupra simvastatinei

Interacțiuni care implică CYP3A4

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4. În timpul terapiei cu simvastatină, inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4 cresc riscul de apariție a miopatiei și rbdomiolizei prin creșterea activității inhibitorii în plasmă a HMG-CoA reductazei. Acești inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei 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 beta-hidroxiacid). Telitromicina a determinat creșterea de 11 ori a expunerii la acidul simvastatinic.

Este contraindicată asocierea cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazei 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 inhibitorii puternici ai CYP3A4 (care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, terapia cu simvastatină trebuie întreruptă (și trebuie luată în considerare utilizarea alternativă a unei alte statine) în timpul acestui tratament. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când simvastatina este asociată cu anumiți alți inhibitori CYP3A4, mai puțin puternici: fluconazol, verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Fluconazol

Au fost raportate cazuri rare de rbdomioliză în asociere cu administrarea concomitentă de simvastatină și fluconazol (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Riscul de apariție a miopatiei/rbdomiolizei este crescut în cazul administrării concomitente de ciclosporină și simvastatină; ca urmare, utilizarea simvastatinei în asociere cu ciclosporina 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 pare a se datora, în parte, inhibării CYP3A4 și/sau a OATP1B1.

Danazol

Riscul de apariție a miopatiei/rbdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de danazol cu simvastatină; ca urmare, utilizarea simvastatinei în asociere cu danazolul 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 OATP1B1 (vezi pct. 4.3 și 4.4). Administrarea concomitentă cu gemfibrozilul este contraindicată.

Acid fusidic

Riscul de miopatie poate fi crescut de administrarea concomitentă de acid fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este încă

necunoscut. Au fost raportate cazuri de rbdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit această combinație.

Dacă tratamentul cu acid fusidic este necesar, administrarea simvastatinei trebuie întreruptă pe durata tratamentului de acid fusidic. (vezi pct. 4.4).

Amiodaronă

Riscul de apariție a miopatiei/rbdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de amiodaronă și de simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic, miopia a fost raportată la 6% dintre pacienții cărora li s-a administrat simvastatină 80 mg și amiodaronă. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții care primesc concomitent amiodaronă.

Blocante ale canalelor de calciu

Verapamil

Riscul de miopatie și rbdomioliză este crescut la administrarea concomitentă a verapamilului și simvastatină 40 mg sau 80 mg (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă cu verapamil a determinat o creștere de 2,3 ori a expunerii la metabolitul activ al simvastatinei (beta-hidroxi-acid), probabil datorată, în parte, inhibării CYP3A4. De aceea, doza de simvastatină nu va depăși 20 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu verapamil.

Diltiazem

Riscul de apariție a miopatiei și rbdomiolizei este crescut la administrarea concomitentă de diltiazem și simvastatină 80 mg (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 datorată inhibării CYP3A4. Ca urmare, la pacienții cărora li se administrează concomitent diltiazem, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg.

Amlodipină

Pacienții tratați cu amlodipină concomitent cu simvastatină prezintă un risc crescut de miopatie. Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă de amlodipină a dus la o creștere de 1,6 ori a expunerii la metabolitul acid simvastatinic. Ca urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții care primesc concomitent amlodipină.

Lomitapidă

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

Ticagrelor

Administrarea concomitentă de ticagrelor cu simvastatină a determinat o creștere a C_{max} și ASC ale simvastatinei cu 81% și respectiv 56% și o creștere a C_{max} și ASC ale acidului simvastatinic cu 64%, respectiv 52%, cu unele creșteri individuale de până la 2 sau 3 ori. Administrarea de ticagrelor concomitent cu doze de simvastatină ce depășesc 40 mg pe zi poate determina apariția reacțiilor adverse ale simvastatinei și trebuie evaluat raportul beneficiu-risc al acestei administrări. Nu a fost observat nici un efect al simvastatinei asupra concentrațiilor plasmatice de ticagrelor. Ticagrelor poate avea un efect asemănător asupra lovastatinei. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină sau lovastatină mai mari de 40 mg nu este recomandată.

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Pacienții la care se administrează concomitent simvastatină (în special doze mari) și alte medicamente cu efect inhibitor moderat al CYP3A4, pot prezenta un risc crescut de miopatie.

Inhibitori ai proteinei de transport OATP1B1

Acidul simvastatinic reprezintă substrat al proteinei de transport OATP1B1. Administrarea concomitentă de medicamente cu efect inhibitor al proteinei de transport OATP1B1 poate duce la

concentrații plasmatice crescute de acid simvastatinic și creșterea riscului de miopatie (vezi pct 4.3 și 4.4).

Inhibitori ai proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP)

Administrarea concomitentă a medicamentelor inhibitoare ale BCRP, inclusiv medicamente care conțin elbasvir și grazoprevir, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale simvastatinei și la creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Niacină (acid nicotinic)

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

Suc de grepfrut

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

Daptomicină

Riscul de apariție a miopatiei/rabdomiolizei poate crește la administrarea concomitentă de daptomicină cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, simvastatina) (vezi pct. 4.4).

Colchicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză la administrarea concomitentă de colchicină și simvastatină la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților care iau combinat aceste medicamente.

Rifampicină

Deoarece rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4, la pacienții care fac tratament îndelungat cu rifampicină (de exemplu, tratament pentru tuberculoză) simvastatina poate să-și piardă eficacitatea. Într-un studiu farmacocinetic la voluntari sănătoși, ASC pentru acidul simvastatinic a scăzut cu 93% la administrarea concomitentă a rifampicinei.

Efectele simvastatinei asupra farmacocineticii altor medicamente

Simvastatina nu prezintă un efect inhibitor asupra citocromului P450 3A4. De aceea, nu este de așteptat ca simvastatina să afecteze concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul citocromului P450 3A4.

Anticoagulante orale

În două studii clinice, unul efectuat la voluntari sănătoși și celălalt la pacienți cu hipercolesterolemie, simvastatina administrată în doză de 20-40 mg pe zi a potențat modest efectul anticoagulantelor cumarinice: timpul de protrombină, raportat ca Raport Normalizat Internațional (INR), a crescut de la o valoare inițială de 1,7 la 1,8 la voluntarii sănătoși și de la 2,6 la 3,4 la pacienții cu hipercolesterolemie. S-au raportat cazuri foarte rare de creștere a INR. La pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu simvastatină și în mod frecvent în faza inițială de tratament, pentru a evidenția o eventuală modificare semnificativă a timpului de protrombină. După ce timpul de protrombină atinge valori stabile, este posibilă monitorizarea acestui parametru la intervalele recomandate uzual pacienților tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de simvastatină este modificată sau tratamentul este oprit, trebuie repetată aceeași procedură. Terapia cu simvastatină nu a fost asociată cu sângerări sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienții cărora nu li s-au administrat anticoagulante.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Siguranța la femeile gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu simvastatină la femeile gravide. Rareori au fost primite rapoarte privind anomaliile congenitale după expunerea intrauterină la inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Oricum, într-o analiză prospectivă a 200 de sarcini expuse în timpul primului trimestru la simvastatină sau la un alt inhibitor înrudit de HMG-CoA reductază, incidența anomaliilor congenitale a fost comparabilă cu cea observată în populația generală. Acest număr de sarcini a fost suficient statistic pentru excluderea unei creșteri a incidenței de 2,5 ori sau mai mare a anomaliilor congenitale comparativ cu incidența de fond.

Deși nu există nici o dovadă că incidența anomaliilor congenitale la fătul pacientelor tratate cu simvastatină sau cu alt inhibitor înrudit de HMG-CoA reductază diferă de cea observată la populația generală, tratamentul mamei cu simvastatină poate reduce concentrațiile fetale de mevalonat, care este un precursor în biosinteza colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și, de obicei, întreruperea în timpul sarcinii a medicamentelor hipolipemiente ar trebui să aibă un mic impact asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară. Din aceste motive, Vasilip nu trebuie utilizat la femeile gravide, care încearcă să devină gravide sau suspectate a fi gravide. Tratamentul cu Vasilip va fi întrerupt pe durata sarcinii sau până s-a stabilit că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă simvastatina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman și datorită potențialului de reacții adverse grave, femeile tratate cu Vasilip nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu privire la efectele simvastatinei asupra fertilității umane. Simvastatina nu a avut nici un efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele (vezi pct. 5.3).

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. Cu toate acestea, în cazul conducerii vehiculelor sau a folosirii utilajelor trebuie ținut cont de faptul că au fost raportate cazuri rare de amețeală în experiența de după punerea pe piață.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Frecvențele următoarelor reacții adverse, care au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau a utilizării după punerea pe piață sunt clasificate pe baza evaluării proporției incidenței acestora din studii clinice mari, pe termen lung, controlate cu placebo, studii clinice care au inclus Studiul pentru Protecție Cardiacă (SPC) și studiul 4S (Studiul Scandinav de Supraviețuire cu Simvastatină) efectuate cu 20 536 pacienți și respectiv cu 4 444 pacienți (vezi pct. 5.1). Pentru studiul SPC, au fost înregistrate numai reacțiile adverse grave, cât și mialgia, creșterile valorilor transaminazelor serice și CK. Pentru studiul 4S au fost raportate toate reacțiile adverse listate mai jos. Dacă frecvența reacțiilor adverse la simvastatină a fost mai mică sau similară cu cea obținută, în aceste studii clinice, cu placebo, și dacă au existat reacții adverse raportate spontan, similare, înrudite cauzal, aceste reacții adverse au fost clasificate ca "rare".

În studiul SPC (vezi pct. 5.1) care a înrolat 20 536 de pacienți tratați cu simvastatină 40 mg/zi (n = 10 269) sau cu placebo (n = 10 267), profilurile de siguranță au fost comparabile între pacienții tratați cu simvastatină 40 mg/zi și pacienții tratați cu placebo pe durata medie de 5 ani a studiului. Procentajul întreruperilor datorate efectelor secundare au fost comparabile (4,8% la pacienții tratați cu simvastatină 40 mg comparativ cu 5,1% la pacienții tratați cu placebo). Incidența miopatiei a fost

< 0,1% la pacienții tratați cu simvastatină 40 mg. Valori crescute ale transaminazelor ($> 3 \times$ LSN confirmată prin testarea repetată) s-a constatat la 0,21% (n = 21) dintre pacienții tratați cu simvastatină 40 mg comparativ cu 0,09% (n = 9) dintre pacienții tratați cu placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse enumerate mai jos sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sau foarte rare ($< 1/10\ 000$), incluzând rapoartele izolate.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: anemie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: anafilaxie.

Tulburări psihice

Foarte rare: insomnie.

Cu frecvență necunoscută: depresie.

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: cefalee, parestezie, amețeală, neuropatie periferică

Foarte rare: amnezie.

Cu frecvență necunoscută: miastenia gravis

Tulburări oculare

Rare: vedere încețoșată, dificultăți de vedere

Cu frecvență necunoscută: miastenie oculară

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

Tulburări gastrointestinale

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

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită/icter

Foarte rare: insuficiență hepatică fatală și non-fatală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: urticarie, prurit, alopecie

Foarte rare: erupții lichenoide medicamentoase

Tulburări musculoscheletice, 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, miopatia a apărut frecvent la pacienții tratați cu simvastatină 80 mg pe zi, comparativ cu pacienții tratați cu 20 mg pe zi (1,0% comparativ cu, respectiv, 0,02% (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Cu frecvență necunoscută: tendinopatie, uneori complicată cu ruptură, miopatie necrozantă mediată imun (MNMI)**.

**Au existat raportări foarte rare de miopatie necrozantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și o creatinkinazemie crescută, care persistă și după întreruperea tratamentului cu statine. Biopsia musculară prezintă miopatie necrozantă fără inflamație semnificativă. Apare ameliorare cu medicamente imunosupresoare (vezi pct 4.4).

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Foarte rare: ginecomastie

Cu frecvență necunoscută: disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: astenie

Un sindrom aparent de hipersensibilitate s-a raportat rareori, care a inclus unele din următoarele trăsături: angioedem, sindrom similar lupusului eritematos, polimialgie reumatică, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, VSH crescut, artrită și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, eritem facial tranzitoriu, dispnee și stare de rău general.

Investigații diagnostice:

Rare: creșteri ale transaminazelor serice (alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, gama-glutamyl transpeptidază) (vezi pct. 4.4 *Reacții hepatice*), valori crescute ale fosfatazei alcaline; creșterea concentrațiilor serice ale CK (vezi pct. 4.4).

La utilizarea statinelor, inclusiv a simvastatinei, au fost raportate creșteri ale HbA1c și glicemiei à jeun.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de afectare cognitivă (de exemplu, pierderi ale memoriei, uitare, amnezie, tulburări ale memoriei, confuzie) asociată cu utilizarea statinelor, inclusiv a simvastatinei. Rapoartele nu sunt în general grave și sunt reversibile după întreruperea tratamentului cu statine, cu perioade variabile până la debutul simptomelor (1 zi până la ani) și până la dispariția acestora (în medie, 3 săptămâni).

La unele statine, au fost raportate următoarele reacții adverse:

- tulburări ale somnului, inclusiv coșmaruri
- disfuncție sexuală
- diabet zaharat: Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia à jeun \geq 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceridemie crescută, istoric de hipertensiune arterială).

Copii și adolescenți

Într-un studiu de 48 săptămâni care a implicat copii și adolescenți (băieți stadiul Tanner II și peste, și fete aflate la cel puțin un an post-menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n = 175), profilul de siguranță și de tolerabilitate pentru grupul tratat cu simvastatină a fost în general similar cu cel pentru grupul tratat cu placebo. Efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale sunt necunoscute. Nu există date suficiente disponibile în prezent, 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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până acum au fost raportate câteva cazuri de supradozaj. Doza maximă luată a fost de 3,6 g. Toți pacienții și-au revenit, fără sechele. Nu există tratament specific în cazul unui supradozaj. În acest caz, trebuie adoptate măsurile simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hipolipemice, hipocolesterolemice, hipotrigliceridemice, inhibitori ai HMG-CoA reductazei (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A), codul ATC: C10AA01.

După ingestia orală, simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată în ficat la forma corespunzătoare activă beta-hidroxiacid, care are o acțiune puternică de inhibare a HMG-CoA reductazei (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductaza). Această enzimă catalizează conversia HMG-CoA în mevalonat, o etapă primară și limitativă a biosintezei colesterolului.

S-a demonstrat că simvastatina a redus concentrațiile plasmatice normale și crescute de LDL-colesterol. LDL colesterolul se formează din lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL) și este catabolizată predominant prin receptorul LDL de mare afinitate. Mecanismul efectului de scădere a LDL de către simvastatină poate implica atât reducerea concentrației de VLDL-colesterol (VLDL-C), cât și inducția receptorului LDL, conducând la scăderea formării și catabolismul crescut al LDL-C. Apolipoproteina B scade, de asemenea, substanțial în timpul tratamentului cu simvastatină. Suplimentar, simvastatina crește moderat HDL-C și reduce trigliceridele plasmatice. Ca rezultat al acestor schimbări, raportul colesterol total/HDL-C și raportul LDL/HDL-C sunt reduse.

Riscul crescut de Boală Cardiacă Coronariană (BCC) sau Boală Cardiacă Coronariană existentă

În Studiul pentru Protecție Cardiacă (SPC), efectele tratamentului cu simvastatină au fost evaluate la 20 536 pacienți (vârsta 40-80 ani), cu sau fără hiperlipidemie și cu boală cardiacă coronariană, altă boală arterială ocluzivă sau diabet zaharat. În acest studiu, 10 269 pacienți au fost tratați cu 40 mg pe zi simvastatină și 10 267 pacienți au fost tratați cu placebo, pe o durată medie de 5 ani. Inițial, 6 793 pacienți (33%) au avut concentrații de LDL-C sub 116 mg/dl; 5 063 pacienți (25%) au avut concentrații între 116 mg/dl și 135 mg/dl și 8 680 pacienți (42%) au avut concentrații mai mari de 135 mg/dl.

Tratamentul cu simvastatină 40 mg/zi comparativ cu placebo a redus semnificativ riscul tuturor cauzelor de mortalitate [1 328 (12,9%) pentru pacienții tratați cu simvastatină comparativ cu 1 507 (14,7%) pentru pacienții tratați cu placebo; $p = 0,0003$], datorită reducerii cu 18% a ratei de deces din cauză coronariană [587 (5,7%) comparativ cu 707 (6,9%); $p = 0,0005$; reducerea riscului absolut cu 1,2%]. Reducerea deceselor din cauză non-vasculară nu a avut semnificație statistică. Simvastatina a scăzut de asemenea riscul evenimentelor coronariene majore (punctul final compus a cuprins decesul datorită IM non-fatal sau BCC) cu 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina a redus necesitatea procedurilor de revascularizare coronariană suferite (inclusiv bypass-ul arterial coronarian sau angioplastia coronariană transluminală percutanată) și periferică și alte proceduri de revascularizare non-coronariene cu 30% ($p < 0,0001$) și respectiv 16% ($p = 0,006$). Simvastatina a redus riscul de accident vascular cu 25% ($p < 0,0001$), atribuit unei reduceri cu 30% a accidentului vascular ischemic ($p < 0,0001$). Suplimentar, în subgrupul de pacienți cu diabet, simvastatina a redus riscul apariției complicațiilor macrovasculare, incluzând procedurile de revascularizare periferică (chirurgie sau angioplastie), amputațiile membrelor inferioare sau a ulcerelor gambei cu 21% ($p = 0,0293$). Reducerea proporțională a ratei evenimentului a fost similară în fiecare subgrup de pacienți studiați, inclusiv la cei fără boală coronariană, dar care au avut boală cerebrovasculară sau boală arterială periferică, bărbați și femei, la cei cu vârsta fie sub sau peste 70 de ani la introducerea în studiu, prezența sau absența hipertensiunii arteriale și în special la cei cu LDL colesterol sub 3,0 mmol/l la introducerea în studiu.

În Studiul Scandianav de Supraviețuire cu Simvastatină (4S), efectul tratamentului cu simvastatină asupra mortalității totale a fost evaluat la 4 444 pacienți cu BCC și cu valoarea inițială a colesterolului total 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). În acest studiu clinic controlat, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pacienții cu angină sau cu un infarct de miocard anterior au fost tratați cu dietă, monitorizarea standard și fie cu simvastatină 20-40 mg/zi ($n = 2 221$), fie cu placebo ($n = 2 223$) pentru o durată medie de 5,4 ani. Simvastatina a redus riscul de deces cu 30% (reducerea riscului absolut cu 3,3%). Riscul de BCC a fost redus cu 42% (reducerea riscului absolut cu 3,5%).

Simvastatina a scăzut de asemenea riscul evenimentelor coronariene majore (decesul datorită BCC plus verificat la spital și IM non-fatale silențioase) cu 34 %. Mai mult, simvastatina a redus semnificativ riscul evenimentelor cerebrovasculare fatale plus non-fatale (accidente vasculare cerebrale și atacuri ischemice tranzitorii) cu 28%. Nu a existat nici o diferență statistic semnificativă între grupuri referitor la mortalitatea non-cardiovasculară.

Studiul eficacității reducerilor suplimentare ale colesterolului și homocisteinei (*Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH) a evaluat efectul tratamentului cu 80 mg simvastatină comparativ cu 20 mg (urmărire medie de 6,7 ani) asupra evenimentelor vasculare majore (EVM; definite ca BCC fatală, IM non-fatal, procedură de revascularizare coronariană, accident vascular cerebral fatal sau non-fatal, sau procedură de revascularizare periferică) la 12 064 de pacienți cu antecedente de infarct miocardic. Nu a fost nici o diferență semnificativă a incidenței EVM între cele 2 grupuri; 20 mg simvastatină (n = 1 553; 25,7%) față de 80 mg simvastatină (n = 1 477; 24,5%); RR 0,94, Î 95% : 0,88-1,01. Diferența absolută a LDL colesterolului, 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 80 mg simvastatină, comparativ cu 0,02% pentru pacienții cu 20 mg. Aproximativ jumătate din aceste cazuri de miopatie au apărut în timpul primului an de tratament. Incidența miopatiei în fiecare an ulterior de tratament a fost de aproximativ 0,1%.

Hipercolesterolemie primară și hiperlipidemie combinată

În studiile de comparare a eficacității și siguranței simvastatinei în doze zilnice de 10, 20, 40 și 80 mg la pacienții cu hipercolesterolemie, reducerile medii ale LDL-C au fost 30, 38, 41 și respectiv 47%. În studiile pacienților cu hiperlipidemie combinată (mixtă) efectuate cu 40 mg și 80 mg simvastatină, reducerile medii ale trigliceridelor au fost 28 și respectiv 33% (placebo: 2%), iar creșterile medii ale HDL-C au fost 13 și respectiv 16% (placebo: 3%).

Studii clinice la copii și adolescenți (10-17 ani)

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, 175 pacienți (99 băieți Stadiul Tanner II și peste și 76 fete cu cel puțin un an post-menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (varsta medie de 14.1 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe) au fost randomizați pentru simvastatină sau placebo timp de 24 săptămâni (studiu de bază). Incluziunea în studiu a necesitat un nivel de bază a LDL colesterol între 160 și 400 mg/dl și cel puțin un părinte cu un nivel de LDL colesterol > 189 mg/dl. Doza de simvastatină (o dată pe zi seara) a fost de 10 mg pentru primele 8 săptămâni, 20 mg pentru următoarele 8 săptămâni și, ulterior, 40 mg. După 24 de săptămâni, 144 pacienți au fost aleși să continue tratamentul și au primit 40 mg simvastatină sau placebo.

Simvastatina a scăzut în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL colesterol, TG și Apo B. Rezultatele după 48 de săptămâni au fost comparabile cu cele observate în studiul de bază. După 24 de săptămâni de tratament, valoarea medie LDL colesterol atinsă a fost 124,9 mg/dl (interval: 64,0-289,0 mg/dl) în grupul de 40 mg simvastatină, comparativ cu 207,8 mg/dl (interval: 128,0-334,0 mg/dl) în grupul placebo.

După 24 de săptămâni de tratament cu simvastatină (cu doze crescute de la 10, 20 și până la 40 mg pe zi la intervale de 8 săptămâni), simvastatina a scăzut media de LDL colesterol cu 36,8% (placebo: 1,1% creștere față de valoarea inițială), Apo B cu 32,4% (placebo: 0,5%), și concentrațiile serice medii de TG cu 7,9% (placebo: 3,2%) și a crescut concentrațiile plasmatice medii de HDL colesterol cu 8,3% (placebo: 3,6%). Beneficiile pe termen lung ale simvastatinei asupra evenimentelor cardiovasculare la copiii cu HFhe sunt necunoscute.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Simvastatina este o lactonă inactivă care este rapid hidrolizată *in vivo* la beta-hidroxiacidul corespunzător, un inhibitor puternic al HMG-CoA reductazei. Hidroliza are loc în special în ficat; rata hidrolizei în plasma umană este foarte lentă.

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

Absorbție

La om simvastatina este bine absorbită și prezintă fenomen de prim pasaj hepatic. Transformarea hepatică este dependentă de rata fluxului sanguin hepatic. Ficatul este locul principal al acțiunii formei active. Biodisponibilitatea beta-hidroxiacidului pentru circulația sistemică după o doză orală de simvastatin a fost mai mică de 5% din doză. Concentrația plasmatică maximă a inhibitorilor activi este atinsă după aproximativ 1-2 ore de la administrarea simvastatinei. Consumul concomitent de alimente nu afectează absorbția.

Farmacocinetica dozelor unice și multiple de simvastatină demonstrează că după doze multiple nu se produce o acumulare a produsului medicamentos.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică a simvastatinei și a metaboliților săi activi este > 95%.

Eliminare

Simvastatina este un substrat al izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5). Metaboliții principali ai simvastatinei prezenți în plasma umană sunt beta-hidroxiacidul și patru metaboliți activi suplimentari. După o doză orală de simvastatină radioactivă administrată la om, 13% din radioactivitate a fost excretată în urină și 60% în fecale în decurs de 96 de ore. Cantitatea regăsită în fecale reprezintă echivalenți ai medicamentului absorbit excretat în bilă, cât și medicamentul neabsorbit. După injectarea intravenoasă a metabolitului beta-hidroxiacid, timpul său de înjumătățire a fost de 1,9 ore. O medie de numai 0,3% din doza i.v. a fost excretată în urină, sub formă de inhibitori.

Simvastatina este transportată activ în hepatocite de transportorul OATP1B1.

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP).

Grupe speciale de pacienți

Purtătorii genei SLCO1B1 alela c.521T > C au o activitate a OATP1B1 mai scăzută. Expunerea medie (ASC) la metabolitul activ principal, acid simvastatinic este de 120% la purtătorii heterozigoți (CT) ai alelei C și 221% la purtătorii homozigoți (CC), comparativ cu pacienții care au cel mai frecvent întâlnit genotip (TT). Alela C este întâlnită la 18% din populația europeană. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există risc de creștere a expunerii la simvastatină, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale la animale, farmacodinamice, de toxicitate repetată, genotoxicitate și carcinogenitate nu există alte riscuri pentru pacient 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 fetale și nu a avut nici un efect asupra fertilității, funcției de reproducere sau a dezvoltării neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat

Butilhidroxianisol
Acid ascorbic
Acid citric
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc
Propilenglicol

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.
A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vasilip 10 mg comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

Vasilip 20 mg comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

Vasilip 40 mg comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare precauții speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15047/2023/01

15048/2023/01

1600/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

Vasilip 10 mg comprimate filmate - Iulie 2023

Vasilip 20 mg comprimate filmate - Iulie 2023

Vasilip 40 mg comprimate filmate – Aprilie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023

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