

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de simvastatine.

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

Chaque comprimé contient 283,0 mg de lactose monohydraté.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémies

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs ([voir rubrique 5.1](#)).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypercholestérolémies

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par ZOCOR. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie initiale recommandée de ZOCOR est de 40 mg/jour administré le soir. ZOCOR doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants par exemple aphérèse des LDL ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Chez les patients traités par lomitapide en association avec ZOCOR, la dose de ZOCOR ne doit pas dépasser 40 mg par jour (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Prévention cardiovasculaire

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de ZOCOR est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés

ZOCOR est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de ZOCOR doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.

Chez les patients prenant ZOCOR en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (voir rubrique 4.3) ou le fénofibrate, la posologie de ZOCOR ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant, de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem, en association avec ZOCOR, la posologie de ZOCOR ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients insuffisants rénaux

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins 1 an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg en une prise par jour, à prendre le soir. Un régime hypocholestérolémiant standard doit être instauré chez les enfants et adolescents avant de commencer le traitement par simvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

La posologie recommandée varie de 10 à 40 mg/jour ; la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. Les doses doivent être adaptées en tenant compte de l'objectif thérapeutique préconisé dans les recommandations de traitement pédiatrique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les ajustements posologiques doivent être effectués à des intervalles de 4 semaines ou plus.

L'expérience de la simvastatine chez les enfants pré-pubères est limitée.

Mode d'administration

Voie orale. ZOCOR peut être administré le soir, en une prise unique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicée des transaminases sériques,
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine, ou danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide à des doses de ZOCOR supérieures à 40 mg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/Rhabdomyolyse

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose. Dans une base de données d'essais cliniques 41 413 patients ont été traités par ZOCOR. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont participé à des études avec un suivi moyen d'au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,03 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,61 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

Dans une étude clinique réalisée chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, traités par ZOCOR 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence des myopathies a été d'environ 1 % chez les patients recevant 80 mg/jour de simvastatine par rapport à 0,02 % chez les patients recevant 20 mg/jour de simvastatine. Environ la moitié de ces atteintes musculaires ont été observées pendant la première année de traitement. L'incidence d'atteinte musculaire observée chaque année suivante a été environ de 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par 80 mg de simvastatine, comparé à ceux traités par d'autres statines dont l'efficacité hypocholestérolémiante sur le cholestérol LDL est similaire. Par conséquent, la dose 80 mg de ZOCOR ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à haut risque de complications cardiovasculaires et qui n'ont pas atteint les résultats espérés à des doses moins élevées et pour lesquels le bénéfice escompté dépasse le risque potentiel. Les patients sous simvastatine 80 mg, nécessitant un autre médicament, avec lequel il existe une interaction, devront recevoir une dose inférieure de simvastatine ou passer à un traitement par une autre statine ayant un risque moindre d'interaction (voir ci-dessous *Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquées par des interactions médicamenteuses* et les rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Dans une étude clinique durant laquelle les patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ont été traités avec 40 mg/jour de simvastatine (suivi médian 3,9 ans), l'incidence des myopathies était approximativement de 0,05 % chez les patients non-chinois (n = 7 367) comparée à 0,24 % chez les patients chinois (n = 5 468). Étant donné que toute la population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, la prudence doit être de mise en prescrivant de la simvastatine aux patients asiatiques et la dose nécessaire la plus faible devra être utilisée.

Fonction réduite des protéines de transport

Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple la ciclosporine) ou survenir chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine acide et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2). S'il est connu, le génotype correspondant à la présence de l'allèle C devrait être considéré dans l'évaluation du bénéfice/risque du patient avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine et les doses élevées devraient être évitées chez les porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène, une fois le génotype établi, n'exclut pas la survenue d'une myopathie.

Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés (> 65 ans),
- population féminine,
- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie non contrôlée,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate,
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est < 5x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine (voir rubrique 4.8).

Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients dont la posologie a été augmentée à 80 mg de simvastatine (voir rubrique 5.1). Des analyses régulières des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier les atteintes musculaires infra-cliniques. Cependant, il n'est pas certain que ce type de suivi puisse prévenir les atteintes musculaires.

Le traitement par simvastatine doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5)

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la téliithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone, les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'une statine (voir rubrique 4.5). Ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lomitapide avec la simvastatine chez les patients présentant une HFHo.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de téliithromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs

moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

L'utilisation de la simvastatine avec le gemfibrozil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). A cause du risque accru d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients prenant de la simvastatine avec d'autres fibrates, excepté le fénofibrate (voir rubriques 4.2 et 4.5). En cas de prescription de fénofibrate avec la simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments pris séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

La simvastatine ne doit pas être co-administrée avec l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas mortels) chez des patients recevant cette association ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Chez les patients chez lesquels l'utilisation d'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesse, douleur ou fragilité musculaire. Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement d'infections graves, la co-administration de simvastatine et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.5). Chez les patients présentant une HFHo, l'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 40 mg/jour avec du lomitapide doit être évitée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur CYP3A4, à des doses thérapeutiques de façon concomitante avec la simvastatine, en particulier les fortes doses de simvastatine, ont un risque accru d'atteinte musculaire. En cas de co-administration de simvastatine et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents multipliant par 2 à 5 l'ASC), un ajustement de la posologie de la simvastatine peut être nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple le diltiazem, une dose maximale de 20 mg de simvastatine est recommandée (voir rubrique 4.2).

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés. Chacun de ces médicaments pris séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

Lors d'une étude clinique (suivi médian 3,9 ans) comportant des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire avec des taux de LDL-cholestérol bien contrôlés par 40 mg/jour de simvastatine avec ou sans 10 mg d'ézétimibe, il n'y a eu aucun bénéfice supplémentaire sur les effets cardiovasculaires en ajoutant de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (> 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'association de la simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine (acide nicotinique) doit être soigneusement évalué par le prescripteur. Les signes et symptômes de douleurs musculaires, de sensibilité ou faiblesse musculaires devront être étroitement surveillés, particulièrement pendant les premiers mois de traitement, et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

De plus, dans cette étude, l'incidence des myopathies était approximativement de 0,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg comparée à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association acide nicotinique à libération modifiée/Laropirant 2 000 mg/40 mg. Etant donné que la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, et que l'incidence des myopathies est plus élevée chez les patients chinois comparée aux patients non-chinois, la co-administration de simvastatine avec des doses hypolipémiantes de niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.

L'acipimox possède une structure proche de celle de l'acide nicotinique. Bien qu'acipimox n'ait pas été étudié, le risque de toxicité musculaire peut être similaire à celui de l'acide nicotinique.

Effets hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues chez quelques patients adultes recevant de la simvastatine. Lorsque la simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs avant traitement.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, le traitement devra être interrompu. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles, par conséquent une augmentation des ALAT et des CK peut être le signe d'une atteinte musculaire (voir ci-dessus Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse).

Depuis la mise sur le marché, de rares cas d'insuffisance hépatique fatals et non fatals ont été rapportés chez des patients prenant des statines, incluant la simvastatine. Si des lésions hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou une jaunisse surviennent pendant le traitement par ZOCOR, arrêter rapidement le traitement. Si aucune autre cause n'est trouvée, ne pas recommencer le traitement par ZOCOR.

La simvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Comme pour d'autres médicaments hypolipémiants, des élévations modérées (< 3 x LSN) des transaminases sériques ont été signalées lors d'un traitement par la simvastatine. Ces élévations, survenues peu de temps après l'instauration du traitement, ont été souvent transitoires et n'ont pas été accompagnées de symptomatologie clinique. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas constituer un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, y compris la simvastatine, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non-productive, et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine chez les patients âgés de 10 ans à 17 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été étudiées dans un essai clinique contrôlé chez des garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et chez des filles réglées depuis au moins un an.

Les effets indésirables des patients traités par simvastatine ont été généralement similaires à ceux recevant un placebo. **Des doses supérieures à 40 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.**

Dans cette étude contrôlée, aucun effet sur la croissance ou la maturation sexuelle n'a été observé chez les adolescents garçons ou filles, ni aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les filles (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1). Des méthodes contraceptives adaptées doivent être conseillées aux adolescentes traitées par simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine n'ont pas été étudiées pour une durée de traitement supérieure à 48 semaines, et les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel ou de maturation sexuelle sont inconnus.

La simvastatine n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 10 ans, ni chez les enfants pré-pubères, ni chez les filles avant l'apparition des premières règles.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions pharmacodynamiques

Interactions avec des médicaments hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls.

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci-dessous Interactions pharmacocinétiques et rubriques 4.3 et 4.4). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates. En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après ; voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, tels que : Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéases du VIH (tels que nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indication avec la simvastatine.
Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine.
Acide fusidique	Déconseillé avec la simvastatine
Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour)	Patients asiatiques : déconseillé avec la simvastatine
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine.
Lomitapide	Chez les patients présentant une HFHo, ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine
Jus de pamplemousse	Eviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine.

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine

+ Interactions impliquant les inhibiteurs du CYP3A4

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

L'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée, ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.3). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée). L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil ou diltiazem doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

+ **Fluconazole**

De rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fluconazole (voir rubrique 4.4).

+ **Ciclosporine**

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec la simvastatine ; par conséquent, l'utilisation avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou de la protéine de transport OATP1B1.

+ **Danazol**

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec la simvastatine ; par conséquent, l'utilisation avec le danazol est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

+ **Gemfibrozil**

Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison et/ou de la protéine de transport OATP1B1 (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.

+ **Acide fusidique**

Le risque d'atteinte musculaire incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et d'une statine. La co-administration de cette combinaison peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. Si le traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par la simvastatine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir la rubrique 4.4).

+ **Amiodarone**

L'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.

+ **Inhibiteurs calciques**

• Vérapamil

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

• Diltiazem

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

• Amlodipine

Les patients traités de façon concomitante par de l'amlodipine et de la simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amlodipine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

+ **Lomitapide**

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante de lomitapide avec la simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.4). Par conséquent, chez les patients présentant une HFHo et traités de façon concomitante avec du lomitapide, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg par jour.

+ **Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 :**

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, de façon concomitante avec la simvastatine, en particulier les fortes doses de simvastatine, ont un risque accru d'atteinte musculaire (voir rubrique 4.4).

+ **Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1**

La simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1 pourrait conduire à des concentrations plasmatiques augmentées de simvastatine acide et à un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

+ **Niacine (acide nicotinique)**

En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire ont été observés. Dans une étude pharmacocinétique, lorsqu'une dose de 20 mg de simvastatine est associée à une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée, il est observé une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine, de la simvastatine acide et de la C_{max} de la simvastatine acide plasmatique.

+ **Jus de pamplemousse**

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus d'1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 mL de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

+ **Colchicine**

Des cas d'atteintes musculaires et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients prenant cette association.

+ **Rifampicine**

La rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par ex. traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) de la simvastatine acide a été diminuée de 93 % avec l'administration concomitante de rifampicine.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

+ **Anticoagulants oraux**

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines) : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K. Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

ZOCOR est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés

après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à ZOCOR ou à un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation \geq à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant ZOCOR ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par ZOCOR peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, ZOCOR ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par ZOCOR doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubriques 4.3. et 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant ZOCOR ne doivent pas allaiter (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non modifié

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20 536 patients) et 4S (4 444 patients) (voir rubrique 5.1). Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés.

Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (voir rubrique 5.1) incluant 20 536 patients traités par ZOCOR 40 mg/jour (n = 10 269) ou recevant un placebo (n = 10 267), les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8 % chez les patients sous ZOCOR 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été $< 0,1$ % chez les patients traités par ZOCOR 40 mg/jour. Une élévation des transaminases ($> 3 \times$ LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par ZOCOR 40 mg/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie.

Affections psychiatriques

Très rare : insomnie.

Indéterminée : dépression.

Affections du système nerveux

Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.

Très rare : perte de mémoire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Indéterminée : pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Rare : constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite/ictère.

Très rare : insuffisance hépatique fatale ou non fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : rash, prurit, alopecie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : myopathie* (dont myosite), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), myalgies, crampes musculaires.

* Dans une étude clinique, des cas de myopathies sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de ZOCOR, par rapport aux patients traités par une dose de 20 mg/jour (1,0 % vs 0,2 %, respectivement) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Indéterminée : tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) **

** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par : une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein

Indéterminée : dysfonctionnement érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : asthénie.

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopenie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations

Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyl transpeptidase) (voir paragraphe Effets hépatiques dans la rubrique 4.4), élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK sérique (voir rubrique 4.4).

Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont ZOCOR.

De rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles mnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines).

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles du sommeil, dont cauchemars,
- Troubles sexuels,

- Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Population pédiatrique

Dans une étude à 48 semaines réalisée chez des enfants et des adolescents (garçons au stade II de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins 1 an) âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil de sécurité d'emploi et de tolérance du groupe traité par ZOCOR a généralement été comparable à celui du groupe recevant le placebo. Les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel ou la maturation sexuelle sont inconnus. Les données disponibles actuellement après un an de traitement sont insuffisantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

Code ATC : C10AA01

Mécanisme d'action

Après absorption orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy – 3 méthylglutaryl CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

ZOCOR abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel ZOCOR fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (cholestérol-VLDL) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme.

L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par ZOCOR. En outre, ZOCOR augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Efficacité et sécurité cliniques

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante

Dans l'étude HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par ZOCOR ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par ZOCOR 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6 793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5 063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8 680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par ZOCOR 40 mg/jour comparé à un placebo a significativement (p = 0,0003) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1 328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1 507 patients); en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) *versus* 6,9 % (707 patients); p = 0,0005 soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. ZOCOR a également réduit de 27 % (p < 0,0001) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). ZOCOR a réduit de 30 % (p < 0,0001) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronaire (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % (p = 0,006) les interventions de revascularisation

périphériques et autres non coronariennes. ZOCOR a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, ZOCOR a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de cholestérol-LDL inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par ZOCOR sur la mortalité totale a été évalué chez 4 444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par ZOCOR 20-40 mg/jour ($n = 2.221$) soit par un placebo ($n = 2.223$) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. ZOCOR a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, ZOCOR a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, ZOCOR a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par ZOCOR 80 mg comparé à un traitement par ZOCOR 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement; ZOCOR 20 mg ($n = 1 553$; 25,7 %) vs ZOCOR 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %) RR = 0,94; IC à 95 % = 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par ZOCOR 80 mg et de 0,02 % pour les patients traités par ZOCOR 20 mg. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo: 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo: 3 %).

Population pédiatrique

Dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, 175 patients (99 garçons au stade II de la classification de Tanner et 76 filles réglées depuis au moins un an), âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ont été randomisés sous simvastatine ou placebo pendant 24 semaines (étude de référence). Les critères d'inclusion dans cette étude étaient un taux basal de LDL-cholestérol compris entre 160 mg/dL et 400 mg/dL ainsi qu'au moins un parent présentant un taux de LDL-cholestérol supérieur à 189 mg/dL. La posologie de simvastatine (une prise quotidienne le soir) était de 10 mg pendant les huit premières semaines, de 20 mg pendant les huit semaines suivantes, et de 40 mg ensuite. Au cours d'une extension de 24 semaines, 144 patients ont poursuivi le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo.

ZOCOR a significativement réduit les concentrations plasmatiques de LDL-cholestérol, des TG et de l'ApoB. Les résultats de l'extension à 48 semaines ont été comparables à ceux de l'étude de base.

Après 24 semaines de traitement, le taux moyen du LDL-cholestérol a été de 124,9 mg/dL (intervalle de 64,0 à 289,0 mg/dL) dans le groupe ZOCOR 40 mg, contre 207,8 mg/dL (intervalles de 128,0 à 334,0 mg/dL) dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement par la simvastatine (à posologies croissantes de 10, 20 et 40 mg / jour à intervalles de 8 semaines), ZOCOR a diminué la concentration moyenne du LDL-cholestérol de 36,8 % (placebo: augmentation de 1,1 % par rapport à la valeur initiale), la concentration médiane de l'ApoB de 32,4 %

(placebo: 0,5 %) et celle des TG de 7,9 % (placebo: 3,2 %) et augmenté la concentration moyenne du HDL-cholesterol de 8,3 % (placebo: 3,6 %). Les bénéfices à long terme de la simvastatine sur les événements cardio-vasculaires chez les enfants atteints d'HFHe ne sont pas connus.

La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme du traitement par la simvastatine administré dans l'enfance pour diminuer la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée *in vivo* en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées chez l'adulte. Il n'y a pas de données de pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant et l'adolescent.

Absorption

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Élimination

La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heure. En moyenne, seuls 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

La simvastatine acide est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1B1.

Populations particulières

Polymorphisme SLCO1B1

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C est présent chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament est un hypolipidémiant.

La substance active contenue dans ZOCOR est la simvastatine. ZOCOR est un médicament utilisé pour diminuer les taux du cholestérol total, de « mauvais » cholestérol (LDL-cholestérol), et les substances grasses appelées triglycérides dans le sang. De plus, ZOCOR augmente le taux de « bon » cholestérol (HDL-cholestérol). ZOCOR fait partie de la classe de médicaments appelés statines.

Le cholestérol est une des nombreuses substances grasses trouvées dans le système sanguin. Votre cholestérol total est composé principalement de cholestérol LDL et de cholestérol HDL.

Le LDL cholestérol est souvent appelé le « mauvais » cholestérol parce qu'il peut s'agglomérer sur les parois de vos artères en formant une plaque. Finalement, la création de cette plaque peut mener à un rétrécissement des artères. Ce rétrécissement peut ralentir ou bloquer le flux sanguin vers les organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Ce blocage du flux sanguin peut entraîner une crise cardiaque ou une attaque cérébrale.

Le HDL cholestérol est souvent appelé le « bon » cholestérol parce qu'il aide à empêcher le mauvais cholestérol de s'agglomérer dans les artères et protège contre les maladies cardiaques.

Les triglycérides sont une autre forme de graisse dans votre sang qui peuvent augmenter votre risque de maladie cardiaque.

Vous devez continuer votre régime faisant baisser le cholestérol en prenant ce médicament.

Indications thérapeutiques

ZOCOR est utilisé en complément d'un régime hypocholestérolémiant, si vous avez :

- un taux élevé de cholestérol dans votre sang (hypercholestérolémie primaire) ou des niveaux élevés de graisse dans votre sang (dyslipidémie mixte),
- une maladie héréditaire (hypercholestérolémie familiale homozygote) qui augmente le taux de cholestérol dans le sang. Vous pouvez également recevoir d'autres traitements,

- une insuffisance coronarienne ou un risque élevé d'insuffisance coronarienne (parce que vous avez un diabète, avez un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou une maladie vasculaire d'origine athéroscléreuse). ZOCOR peut prolonger votre vie en réduisant le risque de problèmes cardiaques, indépendamment de la quantité de votre cholestérol sanguin.

Chez la plupart des gens, il n'y a pas de symptôme immédiat dû à un taux élevé de cholestérol. Votre médecin peut mesurer votre cholestérol à l'aide d'un simple test sanguin. Consultez votre médecin régulièrement, vérifiez votre cholestérol, et discutez avec votre médecin des résultats à atteindre

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne prenez jamais ZOCOR

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la simvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 : Informations supplémentaires),
- si vous avez actuellement des problèmes hépatiques,
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez,
- si vous prenez un (des) médicament(s) avec un ou plus d'un des principes actifs suivants :
 - de l'itraconazole, du kétoconazole, du posaconazole ou du voriconazole (utilisés dans le traitement de certaines infections fongique),
 - de l'érythromycine, de la clarithromycine ou de la télihyromycine (utilisés dans le traitement des infections),
 - des inhibiteurs de protéase du VIH tels qu'indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (inhibiteurs de protéase du VIH utilisés dans le traitement des infections par le VIH),
 - du bocéprévir ou du télaprévir (utilisés dans le traitement des infections induites par le virus de l'hépatite C),
 - de la néfazodone (utilisé dans le traitement de la dépression),
 - du cobicistat,
 - du gemfibrozil (utilisé pour baisser le cholestérol),
 - de la ciclosporine (utilisée chez les patients transplantés),
 - du danazol (une hormone de synthèse, utilisée pour traiter l'endométriose, lorsque la muqueuse utérine se développe à l'extérieur de l'utérus).
- si vous prenez ou avez pris, dans les 7 derniers jours, ou si on vous a administré un médicament appelé acide fusidique (utilisé pour traiter les infections bactériennes),

Ne dépassez pas la dose de ZOCOR 40 mg si vous prenez du lomitapide (utilisé pour traiter une maladie génétique grave et rare, liée au cholestérol).

Demandez à votre médecin si vous n'êtes pas certain que votre médicament soit listé ci-dessus.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions :

Informez votre médecin :

- de tout problème de santé dont les allergies.
- si vous consommez d'importantes quantités d'alcool.
- si vous avez ou avez eu une maladie du foie. ZOCOR peut ne pas être bon pour vous.
- si vous devez subir une opération. Vous devrez peut-être arrêter de prendre les comprimés de ZOCOR pendant une courte période.
- si vous êtes asiatique, parce qu'un dosage différent peut être adapté à votre cas.

Votre médecin doit vous prescrire un bilan sanguin avant que vous ne commenciez à prendre ZOCOR et si vous avez des symptômes de problèmes au foie pendant le traitement par ZOCOR. Il s'agit de vérifier que votre foie fonctionne bien

Votre médecin pourrait également vous faire faire des tests sanguins afin de vérifier le bon fonctionnement de votre foie après le début du traitement par ZOCOR.

Au cours de votre traitement avec ce médicament, si vous êtes diabétique ou si vous présentez un risque de survenue d'un diabète, vous serez suivi attentivement par votre médecin. Vous pouvez débiter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée.

Informez votre médecin si vous avez une insuffisance respiratoire grave.

Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez des douleurs musculaires, crampes ou faiblesse musculaire, inexplicables. Ceci car en de rares cas, les problèmes musculaires peuvent être graves, y compris des atteintes musculaires entraînant des lésions des reins ; et de très rares décès sont survenus.

Le risque d'atteinte musculaire est plus grand avec des doses élevées de ZOCOR, en particulier avec la dose de 80 mg. Le risque d'atteinte musculaire est aussi plus grand chez certains patients. Parlez à votre médecin si un de ces éléments vous concerne :

- vous consommez de grandes quantités d'alcool,
- vous avez des problèmes rénaux,
- vous avez des problèmes de thyroïde,
- vous avez 65 ans ou plus,
- vous êtes une femme,
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par médicament anti-cholestérol appelé "statine" ou "fibrate",
- vous ou un membre proche de votre famille avez un trouble musculaire héréditaire.

Prévenez également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une faiblesse musculaire constante. Des examens complémentaires et un traitement peuvent être nécessaires pour la diagnostiquer et la traiter.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ZOCOR ont été étudiées chez des garçons et des filles réglées depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans (voir la rubrique 3. Comment prendre ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?). ZOCOR n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Pour plus d'informations, parlez-en à votre médecin.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et ZOCOR

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre un médicament contenant l'une des substances actives suivantes. En effet, la prise de ZOCOR avec l'un des médicaments suivants peut augmenter le risque de problèmes musculaires (certains d'entre eux ont déjà été listés dans la rubrique « Ne prenez jamais ZOCOR »).

- ciclosporine (souvent utilisée chez les patients transplantés),
- danazol (une hormone de synthèse utilisée pour traiter l'endométriose, lorsque la muqueuse utérine se développe à l'extérieur de l'utérus),
- médicaments avec une substance active telle qu'itraconazole, kétoconazole, fluconazole, posaconazole ou voriconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques),
- fibrates avec des substances actives telles que gemfibrozil et bézafibrate (utilisés pour diminuer le cholestérol),
- érythromycine, clarithromycine, télichromycine ou acide fusidique (utilisés pour traiter les infections bactériennes). Ne prenez pas d'acide fusidique pendant l'utilisation de ce médicament. Voir aussi la rubrique 4 de cette notice,
- inhibiteurs de protéase du VIH tels qu'indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (utilisés pour traiter le SIDA),
- bocéprévir ou télaprévir (utilisés pour traiter les infections dues au virus de l'hépatite C),
- néfazodone (antidépresseur),
- médicament contenant la substance active appelée cobicistat,
- amiodarone (utilisé pour traiter un rythme cardiaque irrégulier),
- vérapamil, diltiazem, ou amlodipine (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques associées à une maladie cardiaque ou d'autres troubles cardiaques),
- lomitapide (utilisé pour traiter une maladie génétique grave et rare, liée au cholestérol),
- colchicine (utilisé dans le traitement de la goutte).

De même que pour les médicaments listés ci-dessus, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris un autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance. En particulier, informez votre médecin si vous prenez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- des médicaments avec une substance active pour éviter la formation de caillots sanguins, tels que warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol (anticoagulants),
- du fénofibrate (également utilisé pour baisser le cholestérol),
- de la niacine (également utilisé pour baisser le cholestérol).
- de la rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose).

Vous devez également prévenir le médecin qui vous prescrit un nouveau médicament que vous prenez ZOCOR.

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre ZOCOR si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez de l'être. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par ZOCOR, arrêtez de le prendre immédiatement et consultez votre médecin. Ne prenez pas ZOCOR si vous allaitez, car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu avec ZOCOR. Il est à noter que des cas d'étourdissements ont cependant été observés chez des patients après la prise de ZOCOR.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Votre médecin déterminera la posologie en fonction de votre état de santé, de votre traitement en cours tout en tenant compte de vos facteurs de risque.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Vous devez suivre un régime faisant baisser le cholestérol pendant le traitement par ZOCOR.

Posologie :

La dose recommandée est de 1 comprimé de ZOCOR 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg, par voie orale, une fois par jour.

Adultes :

La dose habituelle de départ est de 10, 20 ou dans quelques cas 40 mg par jour. Votre médecin pourra ajuster la posologie après au moins 4 semaines de traitement à une dose maximum de 80 mg/jour. **Ne prenez pas plus de 80 mg par jour.**

Votre médecin peut vous prescrire un plus faible dosage, surtout si vous prenez certains des médicaments listés ci-dessus, ou si vous avez des problèmes rénaux.

La dose de 80 mg est uniquement recommandée aux patients adultes à très haut taux de cholestérol et à fort risque de problèmes cardiaques et qui n'ont pas atteint le taux de cholestérol souhaité à de faibles doses.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

Pour les enfants (âgés de 10 à 17 ans), la dose usuelle recommandée pour débuter le traitement est de 10 mg par jour à prendre en prise unique le soir. La dose maximale recommandée est de 40 mg par jour.

Mode d'administration :

Prenez ZOCOR le soir. Vous pouvez le prendre avec ou sans aliments. Continuez à prendre ZOCOR, à moins que votre médecin ne vous demande d'arrêter.

Si votre médecin vous a prescrit ZOCOR avec un autre médicament qui fait baisser le cholestérol contenant un chélateur de l'acide biliaire, vous devez prendre ZOCOR au moins 2 heures avant ou 4 heures après avoir pris le chélateur de l'acide biliaire.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre ZOCOR :

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement votre traitement habituel comme prévu le jour suivant.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre ZOCOR :

Informez votre médecin ou votre pharmacien car votre taux de cholestérol pourrait augmenter de nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ZOCOR peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les termes suivants sont utilisés pour décrire la fréquence à laquelle les effets indésirables ont été rapportés :

- Rare (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Très rare (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000).
- Indéterminée (fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets graves suivants ont été rapportés rarement :

Si l'un de ces effets graves survient, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin immédiatement ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

- douleurs musculaires, sensibilité musculaire, faiblesse musculaire ou crampes musculaires. Dans de rares cas, ces effets peuvent être graves, y compris une atteinte musculaire provoquant des problèmes rénaux ; et de très rares décès sont survenus,
- réactions d'hypersensibilité (allergie) incluant :
 - gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés respiratoires,
 - douleurs musculaires graves, généralement dans les épaules et les hanches,
 - éruption accompagnée d'une faiblesse des membres et des muscles du cou,
 - douleur ou inflammation des articulations (rhumatisme inflammatoire),
 - inflammation des vaisseaux sanguins (vasculite),
 - bleus exceptionnels, éruptions cutanées et gonflement (dermatomyosite), urticaire, sensibilité de la peau au soleil, fièvre, bouffées vasomotrices,
 - essoufflements (dyspnée) et malaises,

- syndrome lupique (incluant éruption, troubles des articulations, et modification des globules sanguins),
- troubles du foie avec les symptômes suivants : jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, urines foncées ou selles décolorées, sensation d'être fatigué(e) ou faible, perte de l'appétit, défaillance hépatique (très rare),
- inflammation du pancréas souvent avec douleur abdominale sévère.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés rarement :

- diminution des globules rouges (anémie),
- engourdissement et faiblesse des bras et jambes,
- maux de tête, sensation de fourmillement, étourdissement,
- problèmes digestifs (douleur abdominale, constipation, flatulence, indigestion, diarrhée, nausées, vomissements),
- éruption, démangeaisons, perte de cheveux,
- faiblesse,
- sommeil agité (très rare),
- mauvaise mémoire (très rare), perte de mémoire, confusion.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés mais la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles (fréquence indéterminée).

- troubles de l'érection,
- dépression,
- inflammation des poumons causant des problèmes de respiration dont toux persistante et/ou souffle court ou fièvre,
- problèmes de tendon, parfois compliqués par une rupture du tendon.

D'autres effets indésirables possibles ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles du sommeil, y compris cauchemars,
- troubles sexuels,
- diabète. Vous pouvez débiter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. Vous serez suivi attentivement par votre médecin au cours de votre traitement avec ce médicament.
- douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires constantes qui peuvent ne pas disparaître après l'arrêt de ZOCOR (fréquence indéterminée).

Tests biologiques :

L'augmentation de certains tests hépatiques et d'une enzyme musculaire (créatine kinase) a été observée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?

Non modifié

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient ZOCOR

La substance active est :

Simvastatine 40,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Les autres composants sont: butylhydroxyanisole (E320), acide ascorbique (E300), acide citrique monohydraté (E330), cellulose microcristalline (E460), amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, ovale, biconvexe, rouge-brique, noyau blanc, gravé « MSD 749 » sur une face et « plein » sur l'autre face. Boîte de 7, 14, 28, 49, 50, 84 ou 90.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Ansm (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié