

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), érythromycine, clarithromycine, télichromycine et néfazodone) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteinte musculaire/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 myoglobulinurie 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 80mg/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).

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 ($> 5 \times \text{LSN}$), 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 qu'ils doivent 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 fibraté.
- 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 fibraté 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 ($> 5 \times \text{LSN}$), 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 ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est $< 5 \times \text{LSN}$, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

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.

Chez des patients traités par 80 mg par jour de simvastatine, un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients traités par (voir rubrique 5.1). Des analyses régulières des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier les atteintes musculaires intra-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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH [tels que le nelfinavir, la néfazodone], ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.2).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque est augmenté en cas d'utilisation concomitante de diltiazem ou d'amlodipine avec 80 mg 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).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir),, d'érythromycine, de clarithromycine, de télichromycine et de néfazodone est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement.

L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, ciclosporine, 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.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol ou le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la ciclosporine ou le danazol doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (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 séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 40 mg/jour avec du diltiazem ou de l'amlopidine doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de niacine (acide nicotinique) à des 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.

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 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.

Lors d'une analyse intermédiaire des données d'une étude clinique de prévention en cours, un comité indépendant de surveillance de la sécurité d'emploi a identifié une incidence des myopathies plus élevée que celle attendue, chez des patients chinois traités par l'association de 40 mg de simvastatine et d'acide nicotinique/laropiprant (2000 mg/40 mg). C'est pourquoi chez les patients chinois, l'administration concomitante de simvastatine (en particulier à des doses de 40 mg et plus) avec la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine doit être réalisée avec précaution. Le risque de myopathie avec les statines dépendant de la dose, la prescription de 80mg de simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine est déconseillée chez les patients chinois.

Il n'est pas établi qu'il existe un risque accru de myopathie chez d'autres patients asiatiques traités par simvastatine associé à la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) ou à des produits contenant de la niacine.

Si l'association s'avère nécessaire, les patients sous acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (voir rubrique 4.5). Le traitement par ZOCOR pourra être temporairement interrompu.

Effets hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques ($> 3 \times$ 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 indiqué 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 $3 \times$ LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement.

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.

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.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 10 ans à 17 ans)

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 limitée, aucun effet sur la croissance ou sur 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 4.2 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
<i>inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 :</i> Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs des protéases du VIH (tel que nelfinavir) Néfazodone	Contre-indication avec la simvastatine.
Gemfibrozil	Association déconseillée. Si nécessaire, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine.
Ciclosporine Danazol Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine.
Amiodarone Vérapamil	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine.
Diltiazem Amlodipine	Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine.
Acide fusidique	Surveiller étroitement les patients. Le traitement par simvastatine pourra être temporairement interrompu.
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 puissants inhibiteurs 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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), et la néfazodone. 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.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, ciclosporine, vérapamil ou le diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Fluconazole

De rares cas de rhabdomyolyses 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 en particulier avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.4). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant également de la ciclosporine. 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.

Danazol

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Amiodarone

L'administration concomitante de doses élevées 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 et simvastatine, à moins que le bénéfice clinique attendu ne soit supérieur au risque majoré d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

Inhibiteurs calciques

- *Vérapamil*

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil et de 40 ou 80 mg de simvastatine (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, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

- *Diltiazem*

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80mg de simvastatine (voir rubrique 4.4). Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (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 sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

- *Amlodipine*

Les patients traités de façon concomitante par de l'amlodipine et 80 mg de simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Le risque d'atteinte musculaire n'était pas augmenté chez les patients prenant une dose de 40 mg de simvastatine en association à de l'amlodipine. 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 traités par l'amlodipine et la simvastatine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne soit supérieur au risque accru d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

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 et de la simvastatine acide ainsi que de la C_{max} de la simvastatine acide plasmatique.

Acide fusidique

Le risque d'atteinte musculaire peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique et d'une statine dont la simvastatine. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec la simvastatine. Un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé. Si cela s'avère nécessaire, les patients traités par acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

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 d'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Un suivi clinique étroit est recommandé chez les patients prenant cette association.

Rifampicine

La rifampicine étant un inducteur puissant du CYP P450 3A4, l'efficacité de la simvastatine peut diminuer chez des patients traités à long terme (par exemple pour le traitement de la tuberculose) par rifampicine en association avec la simvastatine. Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) pour 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, est passé 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

Non modifié

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 (20536 patients) et 4S (4444 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 20536 patients traités par ZOCOR 40 mg/jour (n = 10269) ou recevant un placebo (n = 10267), 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 x 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.

Affections gastro-intestinales

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

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite/ictère.

Très rare : insuffisance hépatique.

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 apparues 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 0,02 %, respectivement).

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).

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

- troubles du sommeil, dont cauchemars.
- perte de mémoire.
- troubles sexuels.

Enfant et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

Dans une étude de 48 semaines réalisée chez des enfants et des adolescents (garçons au stade II de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an) âgés de 10 à 17ans, 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 et sur 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).

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

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 RENOUVELLEMENT 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

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

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

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié.

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 40 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la simvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé.
- si vous avez actuellement des problèmes hépatiques.
- si vous êtes enceinte ou allaitez.
- si vous prenez un ou plus d'un des médicaments suivants en même temps :
 - de l'itraconazole, du kétoconazole ou du posaconazole (médicaments traitant certaines infections à champignons).
 - de l'érythromycine, de la clarithromycine ou de la télichromycine (antibiotiques).
 - des antiprotéases tels que indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (traitements d'une infection par le VIH).
 - de la néfazodone (antidépresseur).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé :

- Informez votre médecin de tout problème médical que vous avez ou avez eu, et de toute allergie.
- Informez votre médecin, si vous consommez d'importantes quantités d'alcool.
- Informez votre médecin si vous avez ou avez eu une maladie du foie. ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé peut ne pas être bon pour vous.
- Informez votre médecin si vous devez subir une opération. Vous pouvez être amené à arrêter les comprimés de ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé pour une courte période.
- Votre médecin devra vous prescrire un bilan sanguin hépatique avant de commencer à prendre ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé. Ceci pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie.
- Votre médecin peut également vous prescrire un bilan sanguin hépatique pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie après le début du traitement par ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé.
- Informez votre médecin si vous avez une insuffisance respiratoire grave.

En cas de douleur musculaire, de sensibilité musculaire douloureuse ou de faiblesse musculaire, prévenir immédiatement votre médecin traitant. Ceci, car en de rares cas, les problèmes musculaires peuvent être graves, y compris les atteintes musculaires entraînant des lésions des reins ; et très rarement des décès sont survenus.

Le risque d'atteinte musculaire est plus grand avec des doses élevées de ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé, et plus grand chez certains patients. Parlez à votre médecin si un de ces éléments vous concerne :

- vous consommez une grande quantité d'alcool.
- vous avez des problèmes rénaux.
- vous avez des problèmes thyroïdiens.
- vous avez 65 ans ou plus.
- vous êtes une femme.
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par médicament hypolipémiant appelé "statine" ou fibrate.
- vous ou un membre proche de votre famille avez un trouble musculaire héréditaire.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

En raison du risque accru de problèmes musculaires lors de la prise de ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé avec les médicaments suivants (certains d'entre eux sont déjà listés dans la rubrique "Ne prenez pas ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé"), il est particulièrement important que vous informiez votre médecin si vous prenez :

- de la ciclosporine (immunosuppresseur).
- du danazol (androgène utilisé pour traiter l'endométriose).
- des médicaments tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le fluconazole ou le posaconazole (antifongiques).
- des fibrates tels que gemfibrozil et bézafibrate (médicaments utilisés pour baisser le taux de cholestérol),
- de l'érythromycine, de la clarithromycine, de la télichromycine ou de l'acide fusidique (médicaments pour les infections bactériennes).
- des inhibiteurs de protéase tels qu'indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (médicaments pour le SIDA).
- de la néfazodone (antidépresseur).
- de l'amiodarone (médicament pour le rythme cardiaque irrégulier).
- du vérapamil, du diltiazem, ou de l'amlodipine (médicaments pour l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine ou autres troubles cardiaques).
- de la colchicine (un médicament 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 obtenu sans ordonnance. En particulier, informez votre médecin si vous prenez :

- des médicaments pour éviter la formation de caillots sanguins, tels que warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol (anticoagulants).
- du fénofibrate (un autre médicament qui baisse le cholestérol sanguin).
- de la niacine (un autre médicament hypolipémiant).
- de la rifampicine (un médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose).

Si vous êtes chinois, informez votre médecin si vous prenez de la niacine (acide nicotinique) ou un médicament contenant de la niacine.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Le jus de pamplemousse contient une ou plusieurs substances qui peuvent modifier la façon dont votre corps utilise certains médicaments, dont ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé si vous êtes enceinte, désirez le devenir ou pensez l'être. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, arrêtez immédiatement de prendre ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé et consultez votre médecin. Ne prenez pas ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé 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.

Enfants

La sécurité d'emploi et l'efficacité 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 40 mg, comprimé pelliculé n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Pour plus d'informations, parlez-en à votre médecin.

Sportifs

Non modifié.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ZOCOR n'a pas ou peu d'influence sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés après la prise de ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé

Les comprimés de ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé contiennent un sucre appelé lactose. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

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

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Le terme suivant est utilisé pour décrire la fréquence à laquelle les effets indésirables ont été rapportés :

- Rare (survenant chez au moins 1 patient sur 10 000 et chez moins de 1 patient sur 1 000 traités).
- Très rare (survenant chez moins de 1 patient sur 10 000 traités).
- Fréquence indéterminée.

Les effets 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.
 - inflammation des vaisseaux sanguins.
 - bleus exceptionnels, éruptions cutanées et gonflement, urticaire, sensibilité de la peau au soleil, fièvre, bouffées vasomotrices.
 - essoufflements et malaises.
 - syndrome lupique (incluant éruption, troubles des articulations, et modification des globules sanguins,
- troubles du foie avec jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, urines foncées ou selles décolorées, défaillance hépatique (très rare).
- inflammation du pancréas souvent avec douleur abdominale sévère.

Les effets indésirables suivants ont 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).

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés mais la fréquence n'a pu être estimées avec les informations disponibles (fréquence indéterminée):

- troubles sexuels.
- dépression.
- inflammation des poumons causant des problèmes de respiration dont toux persistante et/ou souffle court ou fièvre.

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

- troubles du sommeil y compris cauchemars.
- perte de mémoire.
- troubles sexuels.

Tests biologiques

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé ?

Non modifié

<i>Date de péremption</i>

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

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

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

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

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié