

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Simvastatine ..... 20, 00 mg

Pour un comprimé enrobé sécable.

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

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé sécable, ovale, brun, gravé « ZOCOR 20 » sur une face.

#### 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 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

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 et à risque élevé de complications cardiovasculaires.

###### 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 recommandée de ZOCOR est de 40 mg/jour administré le soir ou de 80 mg/jour répartie en 3 prises : 20 mg, 20 mg et 40 mg 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.

## **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 de la ciclosporine, du danazol, du gemfibrozil ou d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), en association avec ZOCOR, la posologie de ZOCOR ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant, de l'amiodarone ou du vérapamil, en association avec ZOCOR, la posologie de ZOCOR ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## **Posologie chez l'insuffisant rénal**

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.

## **Utilisation chez le sujet âgé**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

## **Utilisation chez l'enfant et l'adolescent**

L'expérience chez l'enfant est limitée. ZOCOR n'est pas recommandé pour une utilisation pédiatrique.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament ;
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques ;
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, 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 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 41 050 patients ont été traités par ZOCOR. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont été traités pendant au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,02 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,53 % 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.

### **Dosage de la créatine phosphokinase**

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de tout 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 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 (> 70 ans) ;
- 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.

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.

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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, 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). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine. 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, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine 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 : 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 ou de niacine ( $\geq 1$  g/jour) 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).

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 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 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 x 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.

### Excipient

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

## 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 et la niacine (acide nicotinique) ( $\geq 1\text{g/jour}$ ). 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.

### 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><br>Itraconazole<br>Kétoconazole<br>Erythromycine<br>Clarithromycine<br>Télithromycine<br>Inhibiteurs des protéases du VIH<br>Néfazodone | Contre-indication avec la simvastatine. |

|   |  |
|---|--|
| Gemfibrozil   | Association déconseillée.<br>Si nécessaire, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine. |
| Ciclosporine<br>Danazol<br>Autres fibrates (excepté le fénofibrate) | Ne pas dépasser une dose journalière de 10mg de simvastatine.  |
| Amiodarone<br>Vérapamil   | Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine.   |
| Diltiazem   | 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 le 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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, 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, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, 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 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

##### *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 et vérapamil*

L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone.

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. 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 de l'amiodarone ou 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*

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. 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.

### *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.

### *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**

### **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, qui envisage de l'être ou qui pense l'être.

Le traitement par ZOCOR doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (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).

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

ZOCOR n'a pas ou peu d'influence sur l'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 rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

## **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) y compris les cas isolés.

### Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

*Rare* : anémie.

### Troubles du système nerveux :

*Rare* : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.

### Troubles gastrointestinaux :

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

### Troubles hépato-biliaires :

*Rare* : hépatite/ictère.

*Très rare* : insuffisance hépatique.

### Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

*Rare* : rash, prurit, alopecie.

### Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os :

*Rare* : myopathie, rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4), myalgies, crampes musculaires.

### Troubles généraux et réactions 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,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase) (voir paragraphe *Effets hépatiques* dans la rubrique 4.4), élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK (voir rubrique 4.4).

## 4.9. Surdosage

A ce jour, quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; des mesures thérapeutiques générales (symptomatiques et de soutien) doivent être prises.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : **Inhibiteur de L'HMG-CoA Réductase**

Code ATC : **C10AA01**

Après administration 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 coenzyme A 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 (VLDL-cholestérol) 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.

#### Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante

Dans 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 coronarienne (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 usuelles 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

#### 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 %).

## **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.

#### *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 %.

#### *Elimination*

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 heures. En moyenne, seul 0,3 % de la dose IV a été éliminé dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogénèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation foétale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Butylhydroxyanisole, acide ascorbique, acide citrique monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Enrobage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans pour les comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2 ans pour les comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1, 4, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 168 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

14, 28, 30, 50 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

30 ou 50 comprimés en flacon verre de couleur ambre avec bouchon métallique

50 comprimés en flacon polypropylène

30, 50 ou 100 comprimés en flacon polyéthylène haute densité (PEHD)

28, 49, 84, 98 ou 500 comprimés sous plaquettes thermoformées unidoses (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**MERCK SHARP & DOHME CHIBRET**

3 AVENUE HOICHE

75114 PARIS CEDEX 08

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

- 342 518-3: 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 330 954-8: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 556 648-5: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 377 624-4: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 367 668-9: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 566 392-3: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 377 623-8: 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 377 491-4: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable**

**Simvastatine**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Simvastatine ..... 20, 00 mg

Pour un comprimé enrobé sécable.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé enrobé.

Boîte de 14, 28, 50, 84 ou 90 comprimés.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

Sans objet.

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

**Titulaire**

**MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**  
3, AVENUE HOCHÉ  
75114 PARIS CEDEX 08

**Exploitant**

**MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**  
3, AVENUE HOCHÉ  
75114 PARIS CEDEX 08

**Fabricant**

**MERCK SHARP & DOHME LTD**  
SHOTTON LANE  
CRAMLINGTON - NORTHUMBERLAND NE 23 3 JU  
ROYAUME-UNI  
ou

**MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**  
3, AVENUE HOCHÉ  
75114 PARIS CEDEX 08  
ou

**MERCK SHARP & DOHME BV**  
WAARDERWEG 39, P.O. BOX 581  
2003 PC HAARLEM  
PAYS-BAS

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

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

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

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

Plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable**

**Simvastatine**

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

Titulaire

**MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**

Exploitant

**MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

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

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable**  
**Simvastatine**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. QU'EST-CE QUE ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ?
3. COMMENT PRENDRE ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

##### **1. QU'EST-CE QUE ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament est un hypolipémiant.

#### Indications thérapeutiques

ZOCOR est un médicament utilisé pour faire baisser les taux du cholestérol total, du mauvais cholestérol (cholestérol LDL), et des substances grasses appelées triglycérides dans le sang. De plus, ZOCOR augmente les niveaux du bon cholestérol (cholestérol HDL). Vous devez poursuivre un régime hypocholestérolémiant pendant la prise de ce médicament. ZOCOR fait partie de la classe de médicaments appelés statines.

ZOCOR est utilisé dans le cadre d'un régime, 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 20 mg, comprimé enrobé sécable ?

### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

### Contre-indications

#### Ne prenez jamais ZOCOR dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la simvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans ZOCOR,
- si vous avez actuellement des problèmes hépatiques,
- si vous êtes enceinte ou allaitez,
- si vous prenez :
  - de l'itraconazole ou du kétoconazole (*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 :

- 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 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 pour une courte période.
- Votre médecin devra vous prescrire un bilan sanguin hépatique avant de commencer à prendre ZOCOR. 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.

**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, et plus grand chez certains patients. Informez 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 plus de 70 ans,
- 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.

#### Enfants

- ZOCOR n'est pas recommandé chez l'enfant.

### Interactions avec d'autres médicaments

#### Utilisation d'autres médicaments

En raison du risque accru de problèmes musculaires lors de la prise de ZOCOR avec les médicaments suivants (certains d'entre eux sont déjà listés dans la rubrique "Ne prenez pas ZOCOR"), 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 itraconazole ou kétoconazole (antifongiques),
- des fibrates tels que gemfibrozil et bézafibrate (médicaments utilisés pour baisser le taux de cholestérol),

- de l'érythromycine, de la clarithromycine, de la télithromycine ou de l'acide fusidique (médicaments pour les infections bactériennes),
- des inhibiteurs de protéase tels que indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (médicaments pour le SIDA),
- de la néfazodone (antidépresseur),
- de l'amiodarone (médicament pour le rythme cardiaque irrégulier),
- du vérapamil ou du diltiazem (médicaments pour l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine ou autres troubles cardiaques),

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).

#### *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. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas ZOCOR 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 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*

Sans objet.

#### *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.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

##### **Informations importantes concernant certains composants de ZOCOR**

Les comprimés de ZOCOR 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 20 mg, comprimé enrobé sécable ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

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

Toujours prendre ZOCOR comme votre médecin vous l'a indiqué. Vous devez vérifier avec votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Vous devez suivre un régime hypolipémiant pendant le traitement par ZOCOR.

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

La dose de 80 mg est uniquement recommandée aux patients à très haut taux de cholestérol et à fort risque de problèmes cardiaques.

C'est votre médecin qui choisira la dose adaptée à votre cas, en fonction de votre état de santé, de votre traitement actuel et de vos facteurs de risque.

Prenez ZOCOR le soir. Vous pouvez le prendre avec ou sans aliments. La dose habituelle de départ est 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. Continuer à prendre ZOCOR, à moins que votre médecin ne vous demande d'arrêter.

Si votre médecin vous a prescrit ZOCOR avec un chélateur de l'acide biliaire (autre médicament qui fait baisser le cholestérol), 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*

**Si vous avez pris plus de ZOCOR que vous n'auriez dû :**

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

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

**Si vous oubliez de prendre ZOCOR :**

Ne prenez pas un comprimé supplémentaire, prenez simplement votre traitement habituel comme prévu le jour suivant.

### *Risque de syndrome de sevrage*

**Si vous arrêtez de prendre ZOCOR :**

Votre cholestérol peut 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 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 patients sur 1 000 traités).

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.

### **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 20 mg, comprimé enrobé sécable ?**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

### *Conditions de conservation*

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Que contient ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable ?**

##### **La substance active est:**

Simvastatine ..... 20,00mg

Pour un comprimé enrobé sécable.

**Les autres composants sont :** butylhydroxyanisole, acide ascorbique, acide citrique monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Enrobage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E172).

#### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est-ce que ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimé enrobé sécable

(boîte de 14, 28, 50, 84 ou 90 comprimés).

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**

##### **MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**

3, AVENUE HOICHE  
75114 PARIS CEDEX 08

##### **Exploitant**

##### **MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**

3, AVENUE HOICHE  
75114 PARIS CEDEX 08

##### **Fabricant**

##### **MERCK SHARP & DOHME LTD**

SHOTTON LANE  
CRAMLINGTON - NORTHUMBERLAND NE 23 3 JU  
ROYAUME-UNI  
ou

##### **MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET**

3, AVENUE HOICHE  
75114 PARIS CEDEX 08  
ou

##### **MERCK SHARP & DOHME BV**

WAARDERWEG 39, P.O. BOX 581  
2003 PC HAARLEM  
PAYS-BAS

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

Conformément à la réglementation en vigueur.

#### *Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

#### *AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

#### *Informations Internet*

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

#### *Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

#### *Autres*

Sans objet.