

ZEPLAN 10mg, 20mg

Comprimate filmate

COMPOZITIE

Zeplan® 10 mg

Un comprimat filmat contine simvastatina 10 mg si excipienti: lactoza monohidrat, butilhidroxianisol, acid ascorbic, acid citric monohidrat, celuloza microcristalina, amidon pregelatinizat, stearat de magneziu, Opadry 33G24737.

Zeplan 20 mg

Un comprimat filmat contine simvastatina 20 mg si excipienti: lactoza monohidrat, butilhidroxianisol, acid ascorbic, acid citric monohidrat, celuloza microcristalina, amidon pregelatinizat, stearat de magneziu, Opadry 39G225 14.

GRUPA FARMACOTERAPEUTICA

hipolipemiente, hipocolesterolemianta si hipotrigliceridemianta, inhibitori ai HMG - CoA reductazei.

INDICATII TERAPEUTICE

Cardiopatie ischemica

La pacientii cu cardiopatie ischemica, cu nivele plasmatice ale colesterolului peste 5,5 mmol/l, *Zeplan®* este indicat pentru:

- reducerea riscului mortalitatii;
- reducerea riscului de deces de cauza coronariana si infarct miocardic nonletal;
- reducerea necesitatii procedurilor de revascularizare miocardica (bypass coronarian si angioplastie coronariana transluminala percutanata);
- incetinirea progresiei aterosclerozei coronariene, inclusiv reducerea aparitiei de leziuni noi si concluzii totale.

Hiperlipidemie

Zeplan este indicat ca adjuvant al dietei pentru reducerea nivelelor crescute ale colesterolului total, a LDL-colesterolului, apolipoproteinei B si triglice-ridelor la pacienti cu hipercolesterolemie primara, hipercolesterolemie familiala heterozigota sau hiperlipidemie mixta, atunci cand raspunsul la dieta si alte masuri nefarmacologice este insuficient. Simvastatina creste HDL-colesterolul si de aceea scade raportul LDL-colesterol / HDL-colesterol si colesterol total / HDL-colesterol. La fel ca pentru orice terapie hipocolesterolemianta, la inceputul tratamentului trebuie evaluati toti factorii de risc.

Hipercolesterolemia familiala homozigota Zeplan este indicat ca adjuvant al dietei si altor masuri nefarmacologice de reducere a nivelelor crescute ale colesterolului total. LDL-colesterolului si apolipoproteinei B la pacientii cu hipercolesterolemie familiala homozigota, atunci cand raspunsul la aceste masuri este inadecvat.

CONTRAINDICATII

- hipersensibilitate la simvastatina sau la oricare dintre excipientii produsului;
- afectiuni hepatice active sau cresteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice;
- porfirie;
- sarcina si alaptare;
- femei la varsta fertila, in absenta protectiei adecvate prin metode nehormonale;
- tratament concomitent cu itraconazol, ketoconazol, antiproteaze (vezi Interactiuni).

PRECAUTII

Hipertrigliceridamia

Desi simvastatina scade nivelul trigliceridelor, aceasta nu este indicata in hiperlipidemiile manifestate in principal

prin hiperfrigliceridemie (hiperlipidemii tip I, IV și V).

Efecte hepatice

După începerea tratamentului cu *Zeplan* pot să apară creșteri tranzitorii minore și asimptomatice ale transaminazelor serice, care nu necesită întreruperea tratamentului. Nu există dovezi că aceste modificări ar fi datorate hipersensibilizării la simvastatină. Se recomandă efectuarea testelor hepatice la toți pacienții înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului (de ex. de două ori pe an) în primul an sau cel puțin un an după creșterea dozei. Pacienții care primesc doze de 80 mg simvastatină pe zi vor efectua testele trimestrial. Se acordă atenție specială pacienților cu transaminaze serice crescute, iar la acești pacienți testele se repetă frecvent. Dacă nivelul transaminazelor este în creștere, mai ales dacă depășește de trei ori limita superioară a normalului și creșterea este persistentă, tratamentul cu *Zeplan* va fi întrerupt. *Zeplan* va fi administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități importante de alcool etilic și/sau cu antecedente de boală hepatică. Bolile hepatice active sau transaminazele crescute sunt contraindicații pentru utilizarea simvastatinei.

Evaluarea oftalmologică

În absența oricărui tratament medicamentos, o creștere a prevalenței opacifierii cristalinelor în timp este previzibilă, ca rezultat al îmbătrânirii. Datele actuale nu indică vreun efect advers al simvastatinei, simvastatină a fost utilizată în studii clinice de scurtă durată, fără apariția miopatiei. Asocierea acestor medicamente cu inhibitorii de HMG-CoA reductază produce o scădere mică a LDL-colesterolului, însă reducerea nivelurilor trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului pot fi semnificative. Dacă este necesară asocierea unuia din aceste medicamente cu *Zeplan*®, este preferabilă niacina, care predispune la un risc mai mic de apariție a miopatiei.

La pacienții tratați cu *Zeplan* în asociere cu ciclosporină, fibrati sau niacina, dozele de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg pe zi, pentru că riscul apariției miopatiei crește la doze mari. Utilizarea concomitentă de *Zeplan* cu itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, inhibitori ai proteazei HIV sau nefazodona nu este recomandată.

Tratamentul cu *Zeplan*® va fi întrerupt pe durata curei cu aceste medicamente, care, de obicei, sunt de scurtă durată.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente cu efect inhibitor important asupra CYP3A4 va fi evitată, cu excepția cazurilor când beneficiile tratamentului asociat depășesc riscul crescut.

Copii

Siguranta și eficacitatea administrării simvastatinei la copii nu au fost stabilite. *Zeplan* nu este recomandat pentru uz pediatric.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Zeplan este contraindicat în sarcină. Ateroscleroza fiind un proces cronic, întreruperea tratamentului cu *Zeplan*® în timpul sarcinii poate să aibă un impact minor asupra rezultatelor tratamentului pe termen lung al hiperlipidemiilor. În plus, colesterolul și alți produși ai căii de biosinteză a colesterolului sunt componente esențiale ale dezvoltării fetale, inclusiv ale sintezei steroizilor și membranelor celulare. Datorită capacității inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv a simvastatinei, de a reduce sinteza colesterolului și, posibil, a altor produși ai căii de biosinteză a colesterolului, *Zeplan* este contraindicat pentru utilizarea în sarcină și la femeile la vârstă fertilă, exceptând pacientele care utilizează metode contraceptive eficiente ne hormonale. Între întreruperea tratamentului cu *Zeplan* și concepție trebuie păstrat un interval de o lună. Dacă pacientele rămân însărcinate în timpul tratamentului, *Zeplan* trebuie întrerupt și pacienta va fi avertizată asupra riscului potențial pentru făt. Pentru că siguranța administrării la gravide nu a fost stabilită și nu există un beneficiu aparent al terapiei cu simvastatină în sarcină, în momentul apariției unei sarcini tratamentul cu *Zeplan* va fi oprit imediat.

Alăptarea

În lipsa datelor privind excreția în laptele matern, *Zeplan* nu va fi administrat la femeile care alăptează.

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu au fost semnificate efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Zeplan se administrează oral. Pacienții trebuie să urmeze o dietă hipocolesterolemiantă standard înainte și pe toată durata tratamentului cu *Zeplan*.

Cardiopatie ischemică

Pacienții cu cardiopatie ischemică pot fi tratați cu o doză inițială de 20 mg simvastatină/zi în priză unică, administrată seara. Ajustarea dozei, dacă este necesară, se va face la intervale de cel puțin patru săptămâni, până la maximum 80 mg pe zi, administrate seara, în priză unică în funcție de evoluția colesterolemiei.

Dacă nivelele LDL-colesterolului scad sub 1,94 mmol/l (75 mg/dl) sau colesterolul total scade sub 3,6 mmol/l (140 mg/dl), dozele de simvastatină trebuie reduse.

Hiperlipidemie

Doza inițială recomandată este de 10 mg simvastatină/zi, administrată seara. Doza zilnică este de 10-80 mg simvastatină/zi, în priză unică, administrată seara. Un răspuns important la tratamentul cu *Zeplan* apare deja la sfârșitul primelor două săptămâni, iar răspunsul terapeutic maxim apare după 4-6 săptămâni de tratament. Răspunsul se menține la continuarea tratamentului. Dacă tratamentul cu *Zeplan*[®] este întrerupt, colesterolul total revine la valorile dinaintea tratamentului. Ajustarea dozelor se face după modelul de mai sus (vezi Cardiopatie ischemică).

Hipercolesterolemia familială homozigotă

Dozele recomandate pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă sunt de 40 mg simvastatină pe zi în priză unică, seara sau 80 mg simvastatină pe zi, în trei prize: 20 mg dimineața, 20 mg la prânz și 40 mg seara. *Zeplan* se utilizează asociat cu alte măsuri de reducere a lipidelor sau dacă astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Tratament asociat

Zeplan este eficient ca monoterapie sau în asociație cu chelatori ai acizilor biliari la pacienții care primesc ciclosporina, fibrati sau niacina concomitent cu *Zeplan*, doza maximă de simvastatină recomandată este de 10 mg pe zi asupra cristalinelor.

INTERACȚIUNI

Gemfibrozil și alți fibranti, niacina în doze hipolipemice (1g/zi). Aceste medicamente cresc riscul apariției miopatiei în cazul administrării concomitente cu simvastatină, probabil pentru că pot produce miopatie și în cazul administrării ca monoterapie. Nu există date ca aceste medicamente modifică farmacocinetica simvastatinei.

Interacțiuni cu CYP3A4.

Simvastatină nu are acțiuni inhibitorie asupra CYP3A4 și, de aceea, nu afectează concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate pe această cale. Simvastatină reprezintă un substrat pentru CYP3A4. Inhibitorii potenți ai CYP3A4 pot crește riscul apariției miopatiei prin creșterea concentrațiilor plasmatiche ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei. Aceste medicamente sunt: ciclosporina, itraconazolul, ketoconazolul, eritromicina, claritromicina, inhibitorii proteazei HIV și nefazodona.

Sucul de grapefruit conține unul sau mai multe componente care inhibă CYP3A4. Efectul consumului moderat (de ex. 240 ml pe zi) este minim (creștere cu 13% a activității inhibitorii asupra HMG-CoA reductazei) și fără relevanță clinică. Cantitățile mari (peste 11 pe zi) trebuie evitate pentru că produc o creștere semnificativă a activității inhibitorii asupra HMG-CoA reductazei.

Digoxina

Administrarea concomitentă a simvastatinei cu digoxina produce o ușoară creștere (sub 0,3 mg/ml) a concentrației plasmatiche a digoxinei.

Derivați cumarinici

Simvastatină poate potența efectul anticoagulantelor cumarinice, la pacienții cu tratament anticoagulant se va

determina timpul de protrombina inaintea introducerii simvastatinei si frecvent la inceputul tratamentului cu *Zeplan*[®], pentru a depista eventualele modificari ale timpului de protrombina. Odata obtinut un timp de protrombina stabil, pacientii vor fi testati la intervale uzuale pentru un tratament anti-coagulant. Daca doza de simvastatina se modifica, procedura initiala trebuie repetata.

ATENTIONARI SPECIALE

Efecte musculare

Simvastatina si alti inhibitori de HMG-CoA reductaza pot produce ocazional miopatie, manifestata prin dureri sau slabiciune musculara insotite de cresteri importante ale creatinfosfokinazei (CPK) (>10 ori limita superioara normala). Rabdomioliza, cu sau fara insuficienta renala secundara mioglobinuriei, poate sa apara rar.

Miopatia datorata interactiunilor medicamentoase

Incidenta si severitatea miopatiei cresc in cazul administrarii concomitente a inhibitorilor de HMG-CoA reductaza cu medicamente care pot cauza miopatie, cum sunt gemfibrozilul si alti fibrati sau niacina (acid nicotinic) administrata in doze hipolipemice (lg/zi).

In plus, riscul aparitiei miopatiei creste odata cu cresterea nivelelor plasmatiche ale inhibitorilor de HMG-CoA reductazei. Simvastatina si alti inhibitori ai HMG-CoA reductazei sunt metabolizati prin citocromul P450 3A4 (CYP3A4). Anumite medicamente care au efect inhibitor semnificativ la doze terapeutice asupra acestei cai metabolice pot creste substantial concentratiile plasmatiche ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei, crescand astfel riscul de aparitie a miopatiei. Aceste medicamente sunt: ciclosporina, anti-fungicele derivate din azol (itraconazol si ketoconazol), antibioticele macrolide (eritromicina si claritromicina), inhibitorii proteazei HIV si anti-depresivul nefazodona.

Masuri generale de reducere a riscului miopatiei

Pacientii care incep tratamentul cu *Zeplan* trebuie atentionati asupra riscului de aparitie a miopatiei si a necesitatii raportarii rapide a durerilor musculare inexplicabile, lentorii sau slabiciunii musculare. Nivelele CPK de peste 10 ori limita superioara a normalului la un pacient cu simptome musculare inexplicabile indica miopatie. Tratamentul cu *Zeplan* trebuie intrerupt daca este suspectata sau diagnosticata o miopatie.

Pacientii cu insuficienta renala, de obicei aparuta ca o complicatie a diabetului zaharat, au risc crescut de aparitie a rabdomiolizei. La acesti pacienti, cresterea dozei de simvastatina necesita precautie. De asemenea, pentru ca nu exista efecte nefavorabile a intreruperii pe termen scurt a tratamentului, *Zeplan*[®] va fi intrerupt cu cateva zile inaintea interventiilor chirurgicale sau cand intervine un eveniment medical sau chirurgical major.

Masuri de reducere a riscului aparitiei miopatiei datorata interactiunilor medicamentoase

In cazul tratamentului cu *Zeplan* asociat cu un medicament cu potential de interactiune, medicul trebuie sa aprecieze beneficiile si riscurile potientiale si sa monitorizeze atent pacientul, in special in primele luni de tratament si in perioadele urmatoare cresterii dozelor ambelor medicamente. Se recomanda determinarea periodica a CPK. Administrarea concomitenta de *Zeplan* cu fibrati sau niacina trebuie evitata, deoarece beneficiile cresterii actiunii hipolipemice sunt depasite de riscul crescut de aparitie a miopatiei. Asocierea fibratilor sau niacinei cu doze mici de

Insuficienta renala

Pentru ca simvastatina nu prezinta excretie renala semnificativa, nu este necesara modificarea dozelor de *Zeplan* la pacientii cu insuficienta renala moderata.

La pacientii cu insuficienta renala severa (clearance al creatininei < 30 ml/min, daca sunt necesare doze de peste 10 mg simvastatina pe zi, acestea vor fi administrate cu precautie.

Varstnici

Eficacitatea tratamentului cu simvastatina la varstnici este similara cu cea observata la adulti la aceleasi doze. Nu se constata o crestere a frecventei reactiilor adverse manifestate clinic sau paraclinic.

Copii

Nu au fost realizate studii privind eficienta si siguranta administrarii simvastatinei la copii.

REACTII ADVERSE

Zeplan este in general bine tolerat. Mai frecvent pot sa apara dureri abdominale, constipatie si flatulenta. Alte reactii adverse sunt astenia si cefaleea.

Uneori pot sa apara: greata, diaree, rash, dispepsie, prurit, bufeuri vasomotorii, alopecie, somnolenta, crampe musculare, mialgii, pancreatita, parestezii, neuropatie periferica, varsaturi si anemie. Rareori pot aparea miopatie, rabdomioliza sau hepatita/icter. Foarte rar apare un sindrom de hipersensibilitate, care poate fi mani-festat prin: angioedem, sindrom lupoid, polimialgie reumatica, vasculita, trombocitopenie, eozinofilie, VSH crescut, artrite, artralгии, urticarie, fotosensibilitate, febra, hiperemie, dispnee, stare alterata. Au fost raportate cazuri izolate de dermatomiozita. Foarte rar au fost raportate cazuri de tendinopatii, uneori complicate de ruptura.

Valori de laborator

Rar pot sa apara crestere marcate si persistente ale transaminazelor serice; fosfataza alcalina si γ -glutamil-transpeptidaza pot fi de asemenea crescute. Modificarile testelor hepatice sunt in general usoare si tranzitorii. O crestere a nivelului seric al fractiunii CPK provenite din muschii scheletici poate sa apara in cazul afectarii musculare.

SUPRADOZAJ

Manifestarile supradozajului simvastatinei sunt nespecifice si pacientii isi revin fara sechele. Tratamentul supradozajului consta in masuri generale de sustinere.

Concentratia plasmatica maxima se atinge la 1,3-2,4 ore de la ingestie.

PASTRARE

A nu se utiliza dupa data de expirare inscrisa pe ambalaj.

A se pastra la temperaturi sub 25° C, in ambalajul original.

A nu se lasa la indemana copiilor.

AMBALAJ

Zeplan 10 mg

Cutie cu 1 blister a 14 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere a cate 14 comprimate filmate.

Zeplan 20 mg

Cutie cu 1 blister a 14 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere a cate 14 comprimate filmate.

PRODUCATOR

GEDEON RICHTER ROMANIA SA, Targu-Mures

DETINATORUL AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATA

GEDEON RICHTER ROMANIA SA, Targu-Mures, Str. Cuza Voda nr. 99-105, Targu Mures, Romania

DATA ULTIMEI VERIFICARI A PROSPECTULUI:

noiembrie 2004