

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Simvastatine Viatris 20 mg comprimés pelliculés

Simvastatine Viatris 40 mg comprimés pelliculés

Simvastatine Viatris 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de la substance active simvastatine.

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de la substance active simvastatine.

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de la substance active simvastatine.

Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté (noyau du comprimé)
57,68 mg par comprimé pelliculé.

Lactose monohydraté (noyau du comprimé)
115,36 mg par comprimé pelliculé.

Lactose monohydraté (noyau du comprimé)
230,72 mg par comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Simvastatine Viatris 20 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés brun foncé, ovales, biconvexes, avec un bord biseauté, portant l'inscription «SV3» sur une face du comprimé et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Simvastatine Viatris 40 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés roses, ovales, biconvexes, avec un bord biseauté, portant l'inscription «SV4» sur une face du comprimé et «M» sur l'autre face.

Simvastatine Viatris 80 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés roses à rouge brique, en forme de capsule, biconvexes, avec un bord biseauté, portant l'inscription «SV5» sur une face du comprimé et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

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, perte de poids) s'avère insuffisante.

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

Prévention cardiovasculaire

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les posologies varient de 5 à 80 mg/jour de simvastatine par voie orale, en une seule prise 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 et n'ayant pas atteint le résultat requis et lorsque le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypercholestérolémie

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par simvastatine. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrés 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. S'ils s'avèrent nécessaires, les ajustements posologiques doivent être effectués comme indiqué plus haut.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Chez les patients traités concomitamment par lomitapide et simvastatine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Prévention cardiovasculaire

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de simvastatine 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. S'ils s'avèrent nécessaires, les ajustements posologiques doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés

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

Chez les patients traités concomitamment par simvastatine et des fibrates autres que le gemfibrozil (voir rubrique 4.3) ou le fénofibrate, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour.

Chez les patients prenants, en association avec simvastatine, de l'amiodarone, du vérapamil, du diltiazem ou des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Insuffisance rénale

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.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Pour les enfants et les adolescents (garçons au stade II et plus de l'échelle de Tanner et jeunes filles au moins 1 an après l'apparition des premières règles, âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg une fois par jour le soir. Les enfants et les adolescents doivent être mis sous régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par simvastatine et ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par simvastatine.

La posologie recommandée varie de 10 à 40 mg par jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg par jour. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique conseillé par les recommandations thérapeutiques pédiatriques (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les ajustements doivent se faire à intervalles de 4 semaines ou plus.

L'expérience de la simvastatine chez les enfants prépubertaires est limitée.

Mode d'administration

Usage oral. La simvastatine peut être administrée en une prise unique, le soir.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pathologie hépatique active ou élévation persistante inexpliquée du taux de transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (agents qui multiplient l'AUC par 5 environ, ou plus) (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télichromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine ou danazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

- Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), administration concomitante de lomitapide avec des doses de simvastatine > 40 mg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravait une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Simvastatine Viatris doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Atteinte musculaire/rhabdomyolyse

La simvastatine, comme d'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 (par exemple des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de simvastatine acide) pouvant être dû en partie à des médicaments qui présentent une interaction et interfèrent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (voir rubrique 4.5).

Tout comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque de myopathie/rhabdomyolyse est dose-dépendant. Dans une base de données d'essais cliniques, lors desquels 41.413 patients ont été traités par simvastatine, dont 24.747 (environ 60%) qui ont été repris dans des études incluant un suivi moyen d'au moins 4 ans, l'incidence de la myopathie était environ 0,03%, 0,08% et 0,61% avec respectivement 20, 40 et 80 mg/jour. Dans ces essais, les patients ont été soigneusement contrôlés et certains médicaments présentant une interaction ont été exclus.

Dans une étude clinique, chez des patients avec antécédent d'infarctus du myocarde, qui étaient traités par simvastatine 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence d'atteinte musculaire était d'environ 1,0% contre 0,02% pour les patients à 20 mg/jour. Environ la moitié de ces cas d'atteinte musculaire sont intervenus pendant la première année de traitement. Pour chacune des années suivantes, l'incidence d'atteinte musculaire a été d'environ 0,1% (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque de myopathie est plus important chez les patients qui reçoivent 80 mg de simvastatine par rapport à d'autres traitements par statines présentant une efficacité similaire en termes de réduction du cholestérol LDL. Dès lors, la dose de 80 mg sera réservée aux patients qui présentent une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs de traitement sous des posologies plus faibles et chez lesquels les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Chez les patients qui reçoivent 80 mg de simvastatine et qui doivent être traités par une substance connue pour interagir avec ce médicament, il convient de réduire la dose de simvastatine ou d'utiliser un schéma thérapeutique intégrant une autre statine qui présente moins de risque d'interactions médicamenteuses (voir plus loin *Mesures destinées à réduire le risque de myopathie lié aux interactions médicamenteuses* et les rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Résumé des caractéristiques du produit

Dans une étude clinique, dans laquelle des patients à haut risque de maladie cardiovasculaire étaient traités par simvastatine 40 mg/jour (suivi moyen de 3,9 ans), l'incidence de myopathie était d'environ 0,05 % pour les patients non chinois (n = 7 367) contre 0,24 % pour les patients chinois (n = 5 468).

Bien que la seule population asiatique évaluée dans cette étude clinique ait été chinoise, la prudence est de mise lors de la prescription de simvastatine à des patients asiatiques et la dose minimale nécessaire doit être sélectionnée.

Réduction de la fonction des protéines de transport

Une réduction de la fonction des protéines de transport hépatiques (OATP) peut accroître l'exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Cette fonction réduite peut résulter de l'inhibition causée par des médicaments en interaction (p. ex. la ciclosporine) ou peut s'observer chez des patients porteurs du génotype c.521T>C du gène SLCO1B1.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant pour une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique plus élevée à la simvastatine acide et un risque accru de myopathie. Le risque de myopathie lié à la prise de simvastatine à dose élevée (80 mg) est de l'ordre de 1 % en général, en l'absence de tests génétiques. Sur la base des résultats de l'étude SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités par 80 mg courent un risque de 15 % de développer une myopathie dans un délai d'un an, alors que ce risque s'élève à 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients ayant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2). Lorsque cette technique est disponible, le génotypage destiné à détecter la présence de l'allèle C doit être envisagé comme un élément de l'évaluation du rapport bénéfice/risque avant de prescrire la simvastatine à 80 mg à des patients individuels, et l'administration de doses élevées sera évitée chez ceux qui s'avèrent porteurs du génotype CC. L'absence de ce gène au génotypage n'exclut cependant pas tout risque de myopathie.

Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale ($> 5 \times \text{LSN}$), 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, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire inexplicables.

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 tout autre raison, le traitement doit être arrêté.

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

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

Un taux plus élevé de cas d'atteinte musculaire a été observé chez les patients à une posologie de 80 mg (voir rubrique 5.1). Des analyses périodiques des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier des cas d'atteinte musculaire inapparente. Cependant, il n'y a pas d'assurance que ce type de surveillance puisse éviter une atteinte musculaire.

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 destinées à réduire le risque de myopathie lié aux interactions médicamenteuses (voir également rubrique 4.5)

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

Le risque d'atteinte musculaire et rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique et de statines (voir rubrique 4.5). Pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ce risque peut être augmenté par l'utilisation concomitante de lomitapide avec la simvastatine.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents multipliant l'AUC par 5 environ, ou plus) s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Vu le risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse, la posologie de la simvastatine n'excédera pas les 10 mg par jour chez les patients traités concomitamment par d'autres fibrates, à l'exception du fénofibrate (voir rubriques 4.2 et 4.5.). En cas d'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments peut, séparément, entraîner des atteintes musculaires.

La simvastatine ne doit pas être administrée en association avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Lorsque l'utilisation d'acide fusidique est jugée indispensable, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être invité à demander une aide médicale immédiate s'il présente le moindre symptôme de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

La statine peut être réintroduite sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans certaines circonstances exceptionnelles requérant l'administration prolongée d'acide fusidique systémique, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une administration concomitante de Simvastatine Viatriis et d'acide fusidique doit uniquement être envisagée au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour et de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem doit être évitée. Chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'utilisation combinée de simvastatine à des doses supérieures à 40 mg/jour avec du lomitapide doit être évitée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Il se peut que le risque de myopathie soit accru chez les patients qui prennent d'autres médicaments signalés comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en association avec la simvastatine, particulièrement aux plus hautes doses. Lors de l'administration concomitante de simvastatine et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents susceptibles de multiplier l'AUC par 2-5 environ), il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de simvastatine. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, p. ex. le diltiazem, il est conseillé d'utiliser une dose maximale de 20 mg de simvastatine (voir rubrique 4.2).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (p. ex. elbasvir et grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite.

L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée ; cependant, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubrique 4.5).

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

Dans une étude clinique (suivi moyen de 3,9 ans) incluant des patients présentant un haut risque de maladie cardiovasculaire et des concentrations de LDL-C bien contrôlées sous simvastatine 40 mg/jour avec ou sans ézétimibe 10 mg, l'ajout de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) n'a pas apporté de bénéfice additionnel sur les critères cardiovasculaires. Pour les patients traités par l'association de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) ou par des produits contenant de la niacine, leur médecin doit dès lors soigneusement peser le bénéfice par rapport au risque potentiel de l'association. Surveiller attentivement les patients en cas de signe ou symptôme de douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse, particulièrement pendant les premiers mois de traitement, et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

Qui plus est, dans cette étude, l'incidence de myopathie était d'environ 0,24 % pour les patients chinois sous simvastatine 40 mg ou ézétimibe/simvastatine 10/40 mg, contre 1,24 % pour les patients chinois sous simvastatine 40 mg ou ézétimibe/simvastatine 10/40 mg + acide nicotinique/laropiprant 2000/40 mg à libération modifiée. Bien que la seule population asiatique évaluée dans cette étude clinique soit chinoise, comme l'incidence de myopathie est plus élevée parmi les patients chinois que parmi les non-Chinois, l'administration concomitante de simvastatine et de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) est déconseillée chez les patients asiatiques.

L'acipimox est structurellement apparenté à la niacine. Bien que l'acipimox n'ait pas été étudié, le risque d'effets toxiques sur les muscles peut être similaire à celui observé avec la niacine.

Daptomycine

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex. simvastatine) et de daptomycine. La prudence est de mise lors de la prescription d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec la daptomycine, car chacun des deux agents peut entraîner une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'il est administré seul. Un arrêt temporaire de la simvastatine doit être envisagé chez les patients sous daptomycine, sauf si les bénéfices d'une administration concomitante prévalent sur les risques. Veuillez consulter les informations de prescription de la daptomycine pour de plus amples informations sur cette interaction potentielle avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex. simvastatine) et pour d'autres conseils en matière de surveillance (voir rubrique 4.5).

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 l'administration de simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs observées avant le traitement.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, et par la suite si cliniquement indiqué. 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, 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 nécessitera l'arrêt du traitement. Notez que les muscles peuvent libérer de l'ALT, si bien qu'une élévation du taux d'ALT associée à une élévation du taux de CK peut trahir une myopathie (voir ci-dessus 'Atteinte musculaire/rhabdomyolyse').

Après la commercialisation, de rares cas d'insuffisance hépatique fatale et non fatale ont été signalés chez des patients qui prenaient des statines, y compris de la simvastatine. Le traitement doit être interrompu immédiatement s'il apparaît des lésions hépatiques graves, associées à des symptômes cliniques et/ou à une hyperbilirubinémie ou un ictère, durant le traitement par simvastatine. Le traitement par simvastatine ne doit pas être réinstauré si aucune autre étiologie n'est identifiée.

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 ne s'est pas avérée nécessaire.

Diabète

Certaines données semblent indiquer que les statines, en tant que classe, augmentent la glycémie et que, chez certains patients à haut risque de développer ultérieurement un diabète, elles peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel un traitement formel du diabète est approprié. La réduction du risque vasculaire avec les statines l'emporte toutefois sur ce risque qui, dès lors, ne devrait pas être une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides augmentés, hypertension) doivent être monitorés tant sur le plan clinique que biochimique, conformément aux directives nationales.

Pneumonie interstitielle

Des cas de pneumonie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, particulièrement en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes présentés peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). S'il y a soupçon de développement d'une pneumonie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être arrêté.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la simvastatine chez des patients âgés de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans une étude clinique contrôlée menée chez des garçons adolescents au stade II et plus de Tanner et chez des jeunes filles adolescentes qui se trouvaient au moins un an après la ménarche.

Les patients traités par simvastatine ont présenté un profil d'effets indésirables similaire d'une manière générale à celui des patients traités par placebo. **Des doses de plus de 40 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.** Dans cette étude contrôlée limitée, il n'y a pas eu d'effet détectable sur la croissance ou la maturation sexuelle des garçons ou des filles adolescents, ni aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les jeunes filles (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1). Des méthodes contraceptives adaptées doivent être conseillées aux adolescentes sous traitement par simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.6). Chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées pendant des périodes de traitement de plus de 48 semaines et les effets à long terme sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle ne sont pas connus. La simvastatine n'a pas été étudiée chez des patients de moins de 10 ans, chez des enfants prépubertaires ni chez des jeunes filles avant la ménarche.

Excipient :

Les comprimés de simvastatine contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

De nombreux mécanismes peuvent contribuer à des interactions potentielles avec les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certaines enzymes (p. ex. le CYP3A4) et/ou transporteurs (p. ex. l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de simvastatine et simvastatine acide et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Consultez les Résumés des caractéristiques du produit de tous les médicaments utilisés concomitamment pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec la simvastatine et/ou le potentiel d'altération des enzymes ou des transporteurs, ainsi que sur d'éventuels ajustements de la posologie et du schéma thérapeutique.

Les études d'interaction n'ont été menées que chez des adultes.

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 les rubriques 4.3 et 4.4).

Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates.

En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (voir rubrique 4.4)

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations posologiques pour les agents présentant une interaction sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations plus détaillées sont fournies dans le texte ; voir également rubriques 4.2, 4.3 et 4.4)

Interactions médicamenteuses associées à un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse

Agents d'interactions	Recommandations posologiques
<i>Inhibiteurs puissants du CYP3A4:</i> Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de la protéase du VIH (p.e. nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indiqués avec la simvastatine
Autres fibrates (sauf le fénofibrate)	Ne pas dépasser 10 mg de simvastatine par jour
Acide fusidique	Déconseillé avec la simvastatine.
Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour)	Déconseillé avec la simvastatine chez les patients asiatiques.
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprévir	Ne pas dépasser 20 mg de simvastatine par jour
Lomitapide	Pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ne pas dépasser 40 mg de simvastatine par jour

Daptomycine	Un arrêt temporaire de la simvastatine doit être envisagé chez les patients sous daptomycine, sauf si les bénéfices d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4)
Ticagrélor	Des doses journalières de simvastatine supérieures à 40 mg ne sont pas recommandées
Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse pendant un traitement de 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, le voriconazole, le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. nelfinavir), la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

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

Fluconazole

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

Ciclosporine

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine et de simvastatine ; dès lors, l'association à la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients dont le traitement comporte de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou de l'OATP1B1.

Danazol

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est accru en cas d'administration concomitante de danazol et de simvastatine ; dès lors, l'association au danazol est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Gemfibrozil

Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison et/ou de l'OATP1B1 (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'administration concomitante de gemfibrozil est contre-indiquée.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) n'est pas encore connu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris de décès) ont été déclarés chez des patients qui recevaient cette association. L'administration concomitante de cette association peut provoquer une élévation des concentrations plasmatiques des deux agents.

Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par simvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).

Amiodarone

L'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

Dans un essai clinique, des atteintes musculaires étaient rapportées chez 6% des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.

Inhibiteurs calciques

Vérapamil

Le risque d'atteinte musculaire est augmenté par l'administration concomitante de vérapamil et simvastatine 40 mg ou 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 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 vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

Diltiazem

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de diltiazem avec de la simvastatine à la dose de 80 mg (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 20 mg/jour.

Amlodipine

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

Lomitapide

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut être accru par l'administration concomitante de lomitapide avec la simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Par conséquent, chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par lomitapide.

Inhibiteurs modérés du CYP3A4:

Il se peut que le risque de myopathie soit accru chez les patients qui prennent d'autres médicaments signalés comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en association avec la simvastatine, particulièrement aux plus hautes doses (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1:

La simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1 peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de simvastatine acide et une aggravation du risque de myopathie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP):

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris ceux contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interaction avec glécaprévir/pibrentasvir:

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs puissants des OATP1B1, OATP1B3 et MDR1, et des inhibiteurs faibles de la BCRP. Il a été montré que l'administration concomitante de simvastatine ou de simvastatine acide avec les agents antiviraux mentionnés entraîne une concentration plasmatique accrue de la statine qui, à son tour, peut augmenter le risque d'effets indésirables dose-dépendants tels que la myopathie.

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 et de la C_{\max} de la simvastatine acide plasmatique.

Ticagrélol:

L'administration concomitante du ticagrélol avec la simvastatine a augmenté de 81% la C_{\max} de la simvastatine et de 56% son ASC, et elle a augmenté de 64% la C_{\max} de la simvastatine acide et de 52% son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas. L'administration concomitante de ticagrélol avec des doses de simvastatine dépassant 40mg/jour pourrait causer des effets indésirables dus à la simvastatine qu'il convient d'évaluer par rapport aux bénéfices potentiels. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du ticagrélol. L'administration concomitante de ticagrélol avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.

Jus de pamplemousse:

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus d'un 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'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante de colchicines et de simvastatine chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Une surveillance clinique étroite des patients prenant une telle combinaison est conseillée.

Daptomycine:

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être augmenté par l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex. simvastatine) et de daptomycine (voir rubrique 4.4).

Rifampicine:

Étant donné que la rifampicine est un inducteur potentiel de CYP3A4, les patients sous traitement à la rifampicine à long terme (p.e. traitement contre la tuberculose) sont susceptibles d'encourir une perte d'efficacité de la simvastatine. Dans une étude pharmacocinétique sur des volontaires sains, la zone sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) de la simvastatine acide a été réduite de 93% lors de 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 du temps de prothrombine. 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Simvastatine Viatrix 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 n'a été menée avec la simvastatine 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 d'une analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective et exposées au cours du premier trimestre à la simvastatine 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 de la simvastatine 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 simvastatine 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, la simvastatine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte, la femme qui envisage de l'être ou qui pense l'être. Le traitement par simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (voir rubrique 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 de la simvastatine ne doivent pas allaiter (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée d'études cliniques n'est disponible sur les effets de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

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

Simvastatine Viatris 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 (20.536 patients) et 4S (4.444 patients) (voir rubrique 5.1). Dans l'étude HPS, seuls les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et de la CPK ont été enregistrés.

Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous a été enregistré. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (voir rubrique 5.1) incluant 20.536 patients traités par simvastatine 40 mg/jour (n = 10.269) ou recevant un placebo (n = 10.267), les profils de sécurité étaient comparables dans les deux groupes de patients durant la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires étaient comparables (4,8% chez les patients sous simvastatine 40 mg versus 5,1% des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été < 0,1 % chez les patients traités par simvastatine 40 mg.

Une élévation des transaminases (> 3 x LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21% (n = 21) des patients traités par simvastatine 40 mg comparé à 0,09% (n = 9) chez les patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à < 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$ à < 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 du système immunitaire:

Très rare: anaphylaxie

Affections psychiatriques:

Très rare: insomnie

Fréquence indéterminée: dépression

Affections du système nerveux:

Rare: céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique

Très rare: troubles de la mémoire

Fréquence indéterminée: Myasthénie

Affections oculaires:

Rare: vision floue, troubles visuels

Fréquence indéterminée: Myasthénie oculaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquence indéterminée: pneumonie interstitielle (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales:

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

Affections hépatobiliaires:

Rare: hépatite / ictère

Très rare: insuffisance hépatique fatale et non fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Rare: rash, prurit, alopecie

Très rare: éruptions lichénoïdes induites par le médicament

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Rare: myopathie* (y compris myositis), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4), myalgies, crampes musculaires

* Dans une étude clinique, une myopathie est apparue fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de simvastatine, comparé aux patients traités par une dose de 20 mg/jour (1,0% vs 0,002%, respectivement) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Très rare: rupture musculaire

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

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

Affections des organes de reproduction et du sein:

Très rare: gynécomastie

Fréquence indéterminée: dysfonctionnement érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Rare: asthénie

Un syndrome apparent d'hypersensibilité se manifestant sous l'une des formes suivantes: angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise, a rarement été rapporté.

Investigations :

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

Des élévations des taux de HbA1c et de la glycémie à jeun ont été signalées avec les statines, y compris la simvastatine.

Après la commercialisation, de rares cas de troubles cognitifs (p.ex. perte de mémoire, mémoire défaillante, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) ont été signalés en association avec l'utilisation de statines, y compris de simvastatine. Généralement, ces cas ne sont pas graves, et ils sont réversibles à l'arrêt des statines, les délais d'apparition (de 1 jour à plusieurs années) et de disparition (médiane de 3 semaines) des symptômes étant variables.

Les événements indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles du sommeil, y compris cauchemars
- Dysfonction sexuelle

- Diabète : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides augmentés, histoire d'hypertension).

Population pédiatrique

Dans une étude de 48 semaines menée chez des enfants et des adolescents (garçons au stade II et plus de Tanner, jeunes filles au moins un an après la ménarche) âgés de 10 à 17 ans, atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil de sécurité et d'efficacité du groupe traité par simvastatine a en général été similaire à celui du groupe traité par placebo. Les effets à long terme sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle ne sont pas connus. On ne dispose pas actuellement de données suffisantes après un an de traitement (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

Code ATC : C10AA01

Mécanisme d'action

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.

La simvastatine 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 la simvastatine 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 simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Efficacité et sécurité cliniques

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante

Dans l'étude HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par simvastatine 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. Lors de cette étude, 10.269 patients ont été traités par simvastatine 40 mg/jour et 10.267 ont reçu un placebo, pendant une durée moyenne de 5 ans. À l'inclusion, 6.793 patients (33%) avaient une valeur de LDL-cholestérol inférieure à 116 mg/dl, 5.063 patients (25%) avaient une valeur comprise entre 116 mg/dl et 135 mg/dl, et 8.680 patients (42%) avaient une valeur supérieure à 135 mg/dl.

Comparativement au placebo, le traitement par simvastatine 40 mg/jour a significativement réduit le risque de mortalité totale (1.328 décès [12,9%] chez les patients traités par simvastatine versus 1.507 décès [14,7%] chez les patients sous placebo ; $p = 0,0003$). Cette diminution du risque de mortalité totale est due à une réduction de 18% des décès coronariens (587 [5,7%] versus 707 [6,9%] ; $p = 0,0005$ correspondant à une réduction du risque absolu de 1,2%. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. La simvastatine 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). La simvastatine a réduit de 30% ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronaire (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16% ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes.

La simvastatine 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, la simvastatine 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 lors de l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans et ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle et ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de LDL-cholestérol inférieur à 3,0 mmol/l lors de l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par simvastatine sur la mortalité totale a été évalué chez 4.444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 212 à 309 mg/dl (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 thérapies usuelles et soit par simvastatine 20-40 mg/jour ($n = 2.221$) soit par un placebo ($n = 2.223$) sur une durée moyenne de suivi de 5,4 ans. La simvastatine a réduit le risque de mortalité de 30% (réduction du risque absolu de 3,3%). Le risque de décès coronariens a été réduit de 42% (réduction du risque absolu de 3,5%). De plus, la simvastatine 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). En outre, la simvastatine a permis de réduire significativement (-28%) le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). En ce qui concerne la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets du traitement par simvastatine 80 mg comparé au traitement par 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (tels que maladie coronarienne fatale, infarctus du myocarde non fatal, ou une opération de revascularisation coronaire, accident vasculaire cérébral fatal ou non, opération de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients avec antécédent d'infarctus du myocarde. Il n'y a pas eu de différence significative sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes ; simvastatine 20 mg ($n = 1 553$; 25,7 %) vs simvastatine 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %) RR 0,94 %/95 % ; IC : 0,88 à 1,01. La différence absolue du C-LDL dans les deux groupes en cours d'étude était de $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Les profils de tolérance étaient similaires entre les deux groupes, sauf pour l'incidence d'atteinte rénale qui était d'environ 1,0 % pour les patients sous simvastatine 80 mg comparé à 0,02 % pour les patients sous simvastatine 20 mg. Environ la moitié de ces cas d'atteinte musculaire sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence d'atteinte rénale durant chaque année suivante du traitement était environ de 0,1 %.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi réalisées avec la simvastatine à raison de 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%.

Chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) et traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, les réductions moyennes des triglycérides ont été respectivement de 28 et 33% (placebo : 2%) et les réductions moyennes du HDL-cholestérol respectivement de 13 et de 16% (placebo : 3%).

Population pédiatrique

Dans une étude en double aveugle contre placebo, 175 patients (99 garçons au stade II et plus de Tanner et 76 jeunes filles au moins un an après la ménarche) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen: 14,1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ont été randomisés à la simvastatine ou à un placebo pendant 24 semaines (étude de base). L'inclusion dans l'étude nécessitait un taux initial de LDL-C compris entre 160 et 400 mg/dl, et au moins un parent avec un taux de LDL-C > 189 mg/dl. La posologie de la simvastatine (une fois par jour le soir) a été de 10 mg pendant les 8 premières semaines, de 20 mg pendant les 8 semaines suivantes et de 40 mg par la suite. Dans une extension de 24 semaines, 144 patients ont choisi de poursuivre le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou le placebo.

La simvastatine a significativement réduit les taux plasmatiques de LDL-C, de TG et d'Apo B. Les résultats de l'extension à 48 semaines ont été comparables à ceux observés dans l'étude de base.

Après 24 semaines de traitement, le taux moyen de LDL-C atteint était de 124,9 mg/dl (extrêmes: de 64,0 à 289,0 mg/dl) dans le groupe recevant simvastatine 40 mg contre 207,8 mg/dl (extrêmes: de 128,0 à 334,0 mg/dl) dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement par simvastatine (avec des posologies augmentant de 10, 20 et jusqu'à 40 mg par jour à intervalles de 8 semaines), simvastatine a diminué le LDL-C moyen de 36,8 % (placebo: augmentation de 1,1 % par rapport à la valeur initiale), l'Apo B de 32,4 % (placebo: 0,5 %) et les taux moyens de TG de 7,9 % (placebo: 3,2 %), et a augmenté les taux moyens de HDL-C de 8,3 % (placebo: 3,6 %). Les bénéfices à long terme de simvastatine sur les événements cardiovasculaires chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ne sont pas connus.

La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme d'un traitement par simvastatine au cours de l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées chez des adultes. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents.

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%.

Biotransformation et élimination

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

La simvastatine acide est absorbée activement dans les hépatocytes par le transporteur OATP1B1.

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP.

Populations particulières

Polymorphisme SLCO1B1

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse, 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 fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Acide ascorbique

Butylhydroxyanisol (E320)

Résumé des caractéristiques du produit

Acide citrique monohydraté
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Laurylsulfate de sodium
Hypromellose
Talc

20 mg seulement:

Pellicule du comprimé

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

40mg seulement:

Pellicule du comprimé

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

80 mg seulement:

Pellicule du comprimé

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

-

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon HDPE avec bouchon en PP

Plaquettes Al/PVC/PVdC

20 mg et 40 mg :

Tailles de conditionnements pour tous les types de conditionnements 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 1000.

80 mg:

Conditionnements pour les blisters: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 et 1000.

Conditionnements pour les flacons HDPE: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 et 500.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

20mg:

Plaquettes Al/PVC/PVDC: BE262552

Flacon HDPE : BE548026

40mg:

Plaquettes Al/PVC/PVDC: BE262525

Flacon HDPE : BE548035

80mg:

Plaquettes Al/PVC/PVDC: BE262491

Flacon HDPE : BE548044

LU:

20 mg: 2004060026

- 0374319 : 1*10 CPR. SEC.
- 0374322 : 1*20 CPR. SEC.
- 0374336 : 1*28 CPR. SEC.
- 0374353 : 1*30 CPR. SEC.
- 0374367 : 1*49 CPR. SEC.
- 0374371 : 1*50 CPR. SEC.
- 0374384 : 1*56 CPR. SEC.
- 0374398 : 1*60 CPR. SEC.
- 0374403 : 1*84 CPR. SEC.
- 0374417 : 1*90 CPR. SEC.

Résumé des caractéristiques du produit

- 0374421 : 1*98 CPR. SEC.
- 0374434 : 1*100 CPR. SEC.
- 0374448 : 1*250 CPR. SEC.

40 mg: 2004060027

- 0374451 : 1*10 CPR. SEC.
- 0374465 : 1*20 CPR. SEC.
- 0374479 : 1*28 CPR. SEC.
- 0374482 : 1*30 CPR. SEC.
- 0374496 : 1*49 CPR. SEC.
- 0374501 : 1*50 CPR. SEC.
- 0374515 : 1*56 CPR. SEC.
- 0374529 : 1*60 CPR. SEC.
- 0374532 : 1*84 CPR. SEC.
- 0374546 : 1* 90 CPR. SEC.
- 0374563 : 1*98 CPR. SEC.
- 0374577 : 1*100 CPR. SEC.
- 0374581 : 1*250 CPR. SEC.

80 mg: 2004060028

- 0374594 : 1*10 CPR. SEC.
- 0374613 : 1*20 CPR. SEC.
- 0374627 : 1*28 CPR. SEC.
- 0374631 : 1*30 CPR. SEC.
- 0374644 : 1*49 CPR. SEC.
- 0374658 : 1*50 CPR. SEC.
- 0374661 : 1*56 CPR. SEC.
- 0374675 : 1*60 CPR. SEC.
- 0374689 : 1*84 CPR. SEC.
- 0374692 : 1*90 CPR. SEC.
- 0374708 : 1*98 CPR. SEC.
- 0374711 : 1*100 CPR. SEC.
- 0374725 : 1*250 CPR. SEC.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 03/05/2004

Date de dernier renouvellement: 19/09/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2023

Date d'approbation: 07/2023