

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simvastatine Teva 20 mg comprimés pelliculés
Simvastatine Teva 40 mg comprimés pelliculés
Simvastatine Teva 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

20 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de simvastatine.

40 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de simvastatine.

80 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de simvastatine.

Excipient(s) à effet notable:

20 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 142,84 mg de lactose monohydraté.

40 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 285,68 mg de lactose monohydraté.

80 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 571,12 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

20 mg : comprimé pelliculé ovale, brun-jaune, marqué d'une barre de cassure sur une face.

40 mg : comprimé pelliculé ovale, rose, marqué d'une barre de cassure sur une face.

80 mg : comprimé pelliculé ovale, rouge brique, marqué d'une barre de cassure sur une face.

Le 20 mg, 40 mg et 80 mg comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémies

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

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese 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 (cf. section 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Les dosages de 5 mg et 10 mg de Simvastatine Teva ne sont pas disponibles en Belgique.

Posologie

La posologie est de 5 à 80 mg/jour de simvastatine 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 est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs cibles thérapeutiques avec des doses plus faibles et lorsqu'on prévoit que les bénéfices l'emporteront sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypercholestérolémies :

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

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

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

Prévention cardiovasculaire :

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de 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 physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés :

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

Chez les patients prenant simvastatine en association avec 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 prenant de l'amiodarone, de l'amlodipine ou du vérapamil, du diltiazem ou des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, en association avec la simvastatine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg /jour (cf. sections 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

Chez les enfants et les adolescents (garçons au stade II de Tanner ou plus; filles post-ménarchales depuis au moins 1 an, 10-17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg une fois par jour, le soir. Avant d'instaurer le traitement par simvastatine, les enfants et les adolescents doivent d'abord être mis sous régime hypocholestérolémiant standard; ce régime devra être poursuivi pendant le traitement par simvastatine

La fourchette posologique recommandée est de 10-40 mg/jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. Les doses devront être adaptées individuellement en fonction de l'objectif du traitement, conformément aux recommandations thérapeutiques pédiatriques (voir sections 4.4 et 5.1). Les ajustements de dose se feront à intervalles d'au moins 4 semaines.

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

Mode d'administration

Simvastatine Teva 20/40/80 mg est administré par voie orale. Simvastatine Teva 20/40/80 mg peut être administré le soir, en une prise unique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques ;
- Grossesse et allaitement (cf. section 4.6);
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (comme nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine, ou danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Association de lomitapide à des posologies de simvastatine supérieures à 40 mg chez les patients présentant une HFHo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 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 dix 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 interagissent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (voir rubrique 4.5).

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

Dans une étude clinique, dans laquelle des patients avec antécédents d'infarctus du myocarde ont été traités avec 80 mg/jour de simvastatine (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence de la myopathie a été d'environ 1,0 % contre 0,02 % pour les patients recevant 20 mg/jour. Environ la moitié de ces cas de myopathie se sont produits pendant la première année de traitement. Pendant chacune des années de traitement suivantes, l'incidence de la myopathie a été d'environ 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

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

Altération de la fonction des protéines de transport

Une altération de la fonction des protéines hépatiques de transport OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine et accroître le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. L'altération de cette fonction peut survenir en raison d'une inhibition par des médicaments présentant une interaction avec la simvastatine (p. ex. ciclosporine) ou chez les patients porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1.

Les patients porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1, qui code pour une protéine OATP1B1 moins active, présentent une exposition systémique plus élevée à la simvastatine et un risque accru de myopathie. D'une manière générale, le risque de myopathie lié à l'administration d'une dose élevée (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 %, en l'absence d'un test génétique. Les résultats de l'étude SEARCH indiquent que, chez les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés « CC ») traités par une dose de 80 mg, le risque de myopathie est de 15 % au cours d'une année, tandis que ce risque est de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (« CT ») et de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus fréquent (« TT ») (voir rubrique 5.2). Si possible, chez certains patients,

l'évaluation du rapport risques/bénéfices préalable à la prescription d'un traitement par 80 mg de simvastatine doit inclure un test génotypique en vue d'établir la présence éventuelle de l'allèle C. L'administration de doses élevées est à éviter si l'on dépiste un génotype CC. Néanmoins, l'absence de ce gène à l'examen génotypique n'exclut en rien la possibilité de myopathie.

Dosage de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CK 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 de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicite, 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 CK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes:

- Patients âgés (≥ 65 ans),
- Population féminine,
- Insuffisance rénale,
- Hypothyroïdie non contrôlée,
- Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire,
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate,
- Abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CK 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 CK. 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 CK est $< 5 \times \text{LSN}$, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

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 CK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients chez lesquels la posologie a été augmentée jusqu'à 80 mg (voir rubrique 5.1). Des mesures périodiques de la CK sont recommandées parce qu'elles peuvent être utiles pour identifier des cas subcliniques de myopathie. Cependant, rien ne garantit que ce type de surveillance préviendra une myopathie.

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.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie ou une myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Simvastatine Teva 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.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (voir aussi 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, posaconazole, voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la téliithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (comme nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone, les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, posaconazole, voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (comme nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de téliithromycine, de néfazodone et des médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une statine alternative pourrait être considérée). L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

L'utilisation de la simvastatine avec le gemfibrozil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). A cause du risque accru d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients prenant de la simvastatine avec d'autres fibrates, excepté le fénofibrate (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En cas de prescription de fénofibrate et de simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

La simvastatine ne peut pas être administrée simultanément à l'acide fusidique systémique ou dans les 7 jours après l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Si le traitement par acide fusidique systémique s'avère nécessaire, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. On a rapporté des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques cas d'issue fatale) chez des patients ayant reçu une association d'acide fusidique et des statines (voir rubrique 4.5). Le patient doit être invité à demander immédiatement un avis médical s'il présente de quelconques symptômes de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaires.

Le traitement par statine peut être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, où un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une administration concomitante de simvastatine et d'acide fusidique sera envisagée au cas par cas et sous contrôle médical strict.

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

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

La simvastatine est un substrat du transporteur de relargage de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante des inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprevir) 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 grazoprevir 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 grazoprevir** (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.

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

De plus, dans cette étude, l'incidence des myopathies était approximativement de 0,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg, comparée à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association Acide nicotinique à libération modifiée/Laropirant 2 000 mg/40 mg.

Etant donné que la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, et que l'incidence des myopathies est plus élevée chez les patients chinois comparée aux patients non-chinois, la co-administration de simvastatine avec des doses hypolipémiantes de niacine (acide nicotinique) (\geq 1 g/jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.

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

Daptomycine

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que simvastatine) avec la daptomycine. La prudence est recommandée lors de la prescription d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec la daptomycine, car l'un ou l'autre de ces médicaments peut entraîner une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'ils sont administrés seuls. Un arrêt temporaire de simvastatine doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques. Consulter les informations de prescription de la daptomycine pour obtenir plus d'informations sur cette interaction potentielle avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que simvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

Effets hépatiques :

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si indiqué cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg, 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 $3 \times$ LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles, par conséquent une augmentation des ALAT et des CK peuvent être le signe d'une atteinte musculaire (voir ci-dessus Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse).

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

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

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

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe induisent une élévation de la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de développer ultérieurement un diabète, elles peuvent produire un niveau d'hyperglycémie nécessitant un traitement similaire à celui d'un diabète manifeste. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire obtenue grâce aux statines et il ne doit donc pas constituer un motif d'arrêt du traitement par la statine. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², élévation des taux de triglycérides, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance, tant clinique que biochimique, conforme aux directives nationales.

Pneumopathie interstitielle

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la simvastatine chez les patients de 10-17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans une étude clinique contrôlée conduite sur des adolescents de sexe masculin au stade II de Tanner ou plus et des filles post-ménarchales depuis au moins 1 an. Les patients traités par simvastatine avaient un profil d'événements indésirables en général comparable à celui des patients sous placebo. **Des doses supérieures à 40 mg n'ont pas été évaluées dans cette population.** Dans cette étude contrôlée limitée, il n'y avait pas d'effet décelable sur la croissance ou la maturation sexuelle des adolescents (filles ou garçons) ni d'effet sur la longueur du cycle menstruel chez les filles (voir sections 4.2, 4.8 et 5.1).

Les adolescentes doivent recevoir un conseil contraceptif adéquat pendant le traitement par simvastatine (voir sections 4.3 et 4.6). Chez les patients de <18 ans, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées sur des périodes de traitement >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 les patients de moins de 10 ans ni chez les enfants prépubères ou les filles préménarchales.

Excipient(s) :

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 Co-A réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certains enzymes

(par exemple le CYP3A4) et/ou transporteurs (par exemple l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de simvastatine et simvastatine acide et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit de tous les autres médicaments coadministrés pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec la simvastatine et/ou les modifications potentielles enzymatiques ou des transporteurs, ainsi que sur les ajustements possibles de la posologie et du schéma thérapeutique.

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

Interaction pharmacodynamique :

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 (cf. ci-dessous Interactions pharmacocinétiques et rubriques 4.3 et 4.4). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates. De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à la simvastatine co-administrée avec des doses de niacine modifiant les lipides (≥ 1 g/jour) (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques :

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

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse	
Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, tels que : Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs des protéases du VIH (par ex. nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indication avec la simvastatine

Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
Acide fusidique	Déconseillés avec simvastatine
Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour)	Patients asiatiques : déconseillé avec simvastatine
Amiodarone Amlodopine Vérapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine
Lomitapide	Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine chez les patients présentant une HFHo
Daptomycine	Un arrêt temporaire de simvastatine doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4).
Ticagrélor	Des doses supérieures à 40 mg de simvastatine par jour ne sont pas recommandées
Jus de pamplemousse	Eviter le jus de pamplemousse durant quand prendre la simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :

Interactions impliquant les inhibiteurs du CYP3A4 :

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

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

Fluconazole

On a rapporté de rares cas de rhabdomyolyse associés à l'administration concomitante de simvastatine et de fluconazole (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine :

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec la simvastatine ; par conséquent, l'utilisation avec la ciclosporine est contre-indiquée

(voir rubriques 4.3 et 4.4). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la ciclosporine augmente les ASC de la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou d'OATP1B1.

Danazol :

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

Gemfibrozil :

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

Acide fusidique

Le risque de myopathie y compris une rhabdomyolyse peut être augmenté en cas de co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. La co-administration de cette association peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments.

Si un traitement par l'acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par INEGY doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. **Voir également la rubrique 4.4.**

Amiodarone

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est accru en cas d'administration concomitante d'amiodarone et de simvastatine (voir rubrique 4.4). Dans une étude clinique, on a rapporté une myopathie chez 6 % des patients recevant 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Dès lors, chez les patients recevant un traitement concomitant par amiodarone, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Inhibiteurs calciques

- *Vérapamil*

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil et de 40 mg ou 80 mg de simvastatine (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide, vraisemblablement en partie par inhibition du CYP3A4. Dès lors, chez les patients recevant un traitement concomitant par vérapamil, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

- *Diltiazem*

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas d'administration concomitante de diltiazem et de 80 mg de simvastatine (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide, vraisemblablement par inhibition du CYP3A4. Dès lors, chez les patients recevant un traitement concomitant par diltiazem, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

- *Amlodipine*

Les patients sous amlodipine traités simultanément par simvastatine présentent un risque accru de myopathie. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié

par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Dès lors, chez les patients recevant un traitement concomitant par amlodipine, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Lomitapide

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

Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4

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

Inhibiteurs des protéines de transport OATP1B1 :

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

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

L'administration concomitante des 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).

Niacine (acide nicotinique)

De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à la simvastatine co-administrée avec des doses de niacine (acide nicotinique) modifiant les lipides (≥ 1 g/jour). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée et de 20 mg de simvastatine s'est traduite par une légère augmentation de l'AUC de la simvastatine et de la simvastatine acide 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 40 mg/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. Il est possible que le ticagrélol ait des effets similaires sur la lovastatine. 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'1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Colchicine

Il y a eu des rapports faisant état d'une myopathie et d'une rhabdomyolyse lors d'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il est conseillé d'assurer une surveillance clinique étroite des patients qui prennent cette association.

Daptomycine

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être plus élevé lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que simvastatine) avec la daptomycine (voir rubrique 4.4).

Rifampicine

Comme la rifampicine est un puissant inducteur du CYP 3A4, les patients qui subissent un traitement à long terme par la rifampicine (par exemple pour le traitement d'une tuberculose) en association avec la simvastatine peuvent présenter une perte d'efficacité de la simvastatine. Lors d'études pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) de la simvastatine acide était diminuée de 93 % lors d'utilisation simultanée 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 anticoagulants 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse (cf. section 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 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 patientes 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 la 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, ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui envisage de l'être ou qui pense l'être. Le traitement par la simvastatine 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 ce médicament ne doivent pas allaiter (cf. section 4.3).

Fertilité

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

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

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : anémie.

Affection du système immunitaire

Très rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques

Très rare: insomnies

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 gastro-intestinales :

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

Affections hépatobiliaires :

Rare : hépatite/ictère.

Très rare: insuffisance hépatique fatale ou non fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : rash, prurit, alopecie.

Très rare: éruptions lichénoïdes induites par le médicament.

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

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

* Dans une étude clinique, une myopathie s'est produite fréquemment chez les patients traités avec 80 mg/jour de simvastatine, par rapport aux patients traités avec 20 mg/jour (respectivement 1,0 % contre 0,02 %) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Très rare: rupture musculaire.

Fréquence indéterminée: tendinopathie, parfois compliquée par une rupture, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4)

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare: gynécomastie.

Fréquence indéterminée : dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Rare : asthénie.

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

Investigations :

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

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

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles du sommeil, incluant des cauchemars
- Dysfonction sexuelle
- Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, surtout en cas de thérapie de long terme (voir rubrique 4.4)
- 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, élévation des taux de triglycérides, antécédents d'hypertension).

Population pédiatrique

Dans une étude de 48 semaines portant sur des enfants et des adolescents (garçons au stade II de Tanner ou plus et filles post-ménarchales depuis au moins 1 an) âgés de 10 à 17 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil de sécurité et de tolérance du groupe traité par simvastatine était en général comparable à celui du groupe recevant un placebo.

Les effets à long terme sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle ne sont pas connus. On ne dispose pas pour l'instant de données suffisantes après 1 an de traitement (voir sections 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 l'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.

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

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs 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 CoA 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 Cholestérol-LDL 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 (Cholestérol-VLDL) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du Cholestérol-LDL et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le cholestérol-HDL et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/Cholestérol-HDL et Cholestérol-LDL / Cholestérol-HDL.

Efficacité et sécurité clinique

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante :

Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par la 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. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par 40 mg de simvastatine/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 40 mg de simvastatine/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. 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 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. 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 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 3,0 mmol/l à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par la simvastatine sur la mortalité totale a été évalué chez 4 444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par 20-40 mg de simvastatine/jour (n = 2 221) soit par un placebo (n = 2 223) sur une durée médiane 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 des décès coronariens a été réduit de 42% (réduction du risque absolu de 3,5%). De plus, la simvastatine a diminuée 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, la simvastatine a significativement réduit de 28% le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Hcysteine) a évalué l'effet d'un traitement par 80 mg de simvastatine comparé à 20 mg (suivi médian de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (EVM ; définis comme étant une maladie coronarienne fatale, un IDM non fatal, une procédure de revascularisation coronarienne, un accident vasculaire cérébral fatal ou non, une procédure de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients avec antécédents d'infarctus du myocarde. Il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne l'incidence des EVM entre les 2 groupes ; simvastatine 20 mg (n = 1553 ; 25,7 %) contre simvastatine 80 mg (n = 1477 ; 24,5 %) ; RR : 0,94 ; IC à 95 % : 0,88 à 1,01. La différence absolue pour le LDL-C dans les deux groupes sur toute la durée de l'étude a été de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Les profils de sécurité ont été similaires dans les deux groupes, hormis en ce qui concerne l'incidence de la myopathie qui était d'environ 1,0 % pour les patients sous simvastatine 80 mg et de 0,02 % pour les patients recevant 20 mg. Environ la moitié de ces cas de myopathie se sont produits pendant la première année de traitement. Pendant chacune des années de traitement ultérieures, l'incidence de la myopathie a été d'environ 0,1 %.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée :

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du Cholestérol-LDL 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 Cholestérol-HDL ont été respectivement de 13 et de 16% (placebo : 3%).

Population pédiatrique

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 175 patients (99 garçons au stade II de Tanner ou plus et 76 filles post-ménarchales depuis au moins 1 an) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen 14,1 ans) souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) ont été randomisés pour recevoir soit de la simvastatine soit un placebo pendant 24 semaines (étude de base). Pour être inclus dans l'étude, ils devaient avoir un taux de LDL-C initial compris entre 160 et 400 mg/dl et au moins un parent dont le taux de LDL-C était >189 mg/dl. La dose de simvastatine administrée (une fois par jour,

le soir) était de 10 mg pendant les 8 premières semaines, 20 mg pendant les 8 semaines suivantes puis 40 mg. Dans une extension de 24 semaines, 144 patients ont choisi de poursuivre le traitement et ont reçu soit de la simvastatine (40mg) soit un placebo.

La simvastatine a significativement abaissé les taux plasmatiques de LDL-C, de TG et d'Apo B. Les résultats de l'extension à 48 semaines étaient comparables à ceux observés dans l'étude de base. Après 24 semaines de traitement, les taux moyens de LDL-C obtenus étaient de 124,9 mg/dl (64,0-289,0 mg/dl) dans le groupe simvastatine 40 mg contre 207,8 mg/dl (128,0-334,0 mg/dl) dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement (à des doses croissantes de 10, 20 et maximum 40 mg/jour à intervalles de 8 semaines), la simvastatine a réduit les taux moyens de LDL-C de 36,8% (placebo: augmentation de 1,1% par rapport aux valeurs initiales), d'Apo B de 32,4% (placebo: 0,5%) et de TG de 7,9% (placebo: 3,2%) et augmenté les taux moyen de HDL-C de 8,3% (placebo: 3,6%). Les bénéfices à long terme de la simvastatine sur les événements cardiovasculaires chez les enfants souffrant de heFH ne sont pas connus.

La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 40 mg/jour n'ont pas été étudiées chez les enfants souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme d'un traitement par simvastatine pendant 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 d'aucune donnée pharmacocinétique pour les enfants et les adolescents.

Absorption :

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit un effet de premier passage hépatique très important. L'effet de premier passage hépatique dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5% de la dose ingérée.

La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

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

Distribution :

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

Élimination :

La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (cf. sections 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 ont été éliminé dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

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

La simvastatine est un substrat du transporteur de relargage 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 métabolite actif principal, 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 à celle atteinte chez les patients présentant le génotype le plus fréquent (TT). La fréquence de l'allèle C est de 18 % au sein de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, l'exposition à la simvastatine peut augmenter, ce qui induit 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 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 fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline,
Amidon de maïs, pré-gélatinisé,
Butylhydroxyanisole (E320),
Stéarate de magnésium,
Acide ascorbique,
Acide citrique monohydraté.

Pelliculage

Tous les dosages

Hypromellose (E464),
Lactose monohydraté,
Dioxyde de titane (E171),
Macrogol
Triacétine
Oxyde de fer rouge (E172).

80 mg

Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer noir (E 172)

20 mg

Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

20, 40 mg

Pilulier en PEHD

Durée de conservation après la première ouverture: 6 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg : boîte de 10, 20, 28, 30, 30 (semainier), 50, 50 (conditionnement hospitalier unidose), 60, 84, 90, 98, 100, 105 ou 120 comprimés dans des plaquettes blanches opaques PVC/PE/PVDC/Al

40 mg : boîte de 10, 20, 28, 30, 30 (semainier), 50, 50 (conditionnement hospitalier unidose), 60, 84, 90, 98, 100, 105 ou 120 comprimés dans des plaquettes blanches opaques PVC/PE/PVDC/Al.

80 mg : boîte de 10, 20, 28, 30, 30 (semainier) 50, 50 (conditionnement hospitalier unidose), 98, 100, 105 ou 120 comprimés dans des plaquettes blanches opaques PVC/PE/PVDC/Al.

20, 40 mg

250 comprimés en pilulier en PEHD (pilulier en PEHD avec bouchon à vis inviolable résistant aux enfants avec dessicant intégré).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

20 mg (plaquette): BE310861

20 mg (pilulier): BE545466
40 mg (plaquette): BE310877
40 mg (pilulier): BE545475
80 mg (plaquette): BE310886

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

Date de première autorisation : 7/1/2008
Date de dernier renouvellement : 12/08/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2023.
Date d'approbation du texte : 05/2023.