

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

### 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

CHOLEMED 20 mg - comprimés pelliculés.

CHOLEMED 40 mg - comprimés pelliculés.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CHOLEMED 20 mg - comprimés pelliculés.

Chaque comprimé contient 20 mg de simvastatine.

CHOLEMED 40 mg - comprimés pelliculés.

Chaque comprimé contient 40 mg de simvastatine.

Excipient à effet notoire: lactose.

Chaque comprimé Cholemed 20 mg contient 135,84 mg lactose monohydrate (voir rubrique 4.4).

Chaque comprimé Cholemed 40 mg contient 271,68 mg lactose monohydrate (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

CHOLEMED 20 mg sont des comprimés ovales pelliculés blancs portant l'inscription 20 d'un côté et une ligne de rupture de l'autre.

CHOLEMED 40 mg sont des comprimés rondes pelliculés blancs présentant une face plane et une ligne de rupture sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

### 4. DONNÉES 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, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes 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 (voir rubrique 5.1)

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ayant pas atteint le résultat requis et lorsque que le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque potentiel (Voir rubriques 4.4 et 5.1).

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

### Hypercholestérolémies

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par Cholemed. 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 plus haut.

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie recommandée de Cholemed est de 40 mg/jour administré le soir ou de 80 mg/jour répartie en 3 prises : 20 mg, 20 mg et 40 mg le soir. Cholemed doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants par exemple aphérese des LDL ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

### Prévention cardiovasculaire

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

### Traitements associés

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

Chez les patients prenant, en association avec Cholemed de la ciclosporine, du danazol, du gemfibrozil, d'autres fibrates (excepté le fénofibrate) la posologie de Cholemed ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant, en association avec Cholemed de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de Cholemed ne doit pas dépasser 20 mg/jour. Chez les patients prenant du diltiazem ou de l'amlodipine en association avec Cholemed, la dose de Cholemed ne doit pas dépasser 40 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

### Utilisation chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### Utilisation chez les enfants et adolescents (10 à 17 ans)

La dose initiale habituelle recommandée chez les enfants et les adolescents (pour les garçons : stade II et plus de l'échelle de Tanner et pour les jeunes filles : un an au moins après l'apparition des premières règles) souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est de 10 mg une fois par jour, le soir. Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant de commencer le traitement par simvastatine ; ce régime doit être poursuivi tout au long du traitement par simvastatine.

La posologie recommandée est de 10-40 mg/jour ; la posologie maximale recommandée est de 40 mg/jour. La posologie doit être adaptée en fonction de l'objectif thérapeutique tel que recommandé par les recommandations en matière de traitement pédiatrique. (cf. rubriques 4.4 et 5.1).

D'éventuels ajustements posologiques doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines.

L'expérience avec Cholemed chez les enfants prépubères est limitée.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicée des transaminases sériques.

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 [par exemple, itraconazole, kétoconazole, fluconazole, posaconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. nelfinavir), érythromycine, clarithromycine, télichromycine et néfazodone] (voir rubrique 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose. Dans une base de données d'essais cliniques 41 050 patients ont été traités par 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 0,02% avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,53 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

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 % 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 de d'atteinte musculaire a été environ de 0,1 % (Voir rubriques 4.8 et 5.1).

#### Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de tout autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

#### Avant le traitement

Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et qu'ils doivent signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés ( $\geq 65$  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 ( $>5$  x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

### Pendant le traitement

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée ( $>5 \times \text{LSN}$ ), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est  $< 5 \times \text{LSN}$ , l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

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

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.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés pendant ou après un traitement par statines. Sur le plan clinique, la myopathie nécrosante à médiation immunitaire se caractérise par une faiblesse musculaire proximale persistante et une augmentation de la concentration sérique en créatinine kinase, qui persistent malgré l'arrêt des statines.

Le traitement par simvastatine doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

### Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 [tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le fluconazole, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. le nelfinavir), la néfazodone], ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.2).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem avec 80 mg/jour de simvastatine. Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'une statine (voir rubrique 4.5)

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de fluconazole, de posaconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. le nelfinavir), d'érythromycine, de clarithromycine, de télichromycine et de néfazodone est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, le fluconazole, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil et diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol ou le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la niacin, la ciclosporine ou le danazol doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (voir rubriques 4.2 et 4.5).

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

En cas de prescription de fénofibrate ou de niacine ( $\geq 1$ g/jour) et de simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

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

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

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

Pour les patients traités par l'association de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  g/jour) ou par des produits contenant de la niacine, leur médecin doit 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.

Lors d'une analyse intermédiaire des données d'une étude clinique de prévention en cours, un comité indépendant de surveillance de la sécurité d'emploi a identifié une incidence d'atteintes musculaires plus élevée que celle attendue, chez des patients chinois traités par l'association acide nicotinique/laropirant (2 000 mg/40 mg) et 40 mg de simvastatine. L'association de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  g/jour) ou des produits contenant de la niacine doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est administrée de façon concomitante avec de la simvastatine (en particulier à des doses de simvastatine de 40 mg et plus) chez des patients chinois. Le risque d'atteinte musculaire avec les statines dépendant de la dose, l'utilisation de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  g/jour) ou des produits contenant de la niacine avec 80 mg de simvastatine n'est pas recommandée chez les patients chinois. Il n'est pas établi qu'il existe un risque accru d'atteinte musculaire chez d'autres patients asiatiques traités par la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  g/jour) ou des produits contenant de la niacine avec de la simvastatine.

Cholemed ne doit pas être administrée en concomitance avec des formulations systémiques de l'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont l'issue a parfois été fatale) chez les patients recevant un tel traitement concomitant ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Chez les patients chez lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine devra être interrompu tout au long du traitement par acide fusidique. Il conviendra de conseiller aux patients de consulter un médecin immédiatement si jamais ils développaient des symptômes comme une faiblesse, une sensibilité ou des douleurs musculaires. Le traitement par statine pourra être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans de rares cas, lorsque la prise prolongée d'acide fusidique par voie systémique est nécessaire (par ex., pour le traitement d'infections graves), la nécessité de co-administrer Cholemed et l'acide fusidique ne devra uniquement être envisagée au cas par cas et le patient devra rester sous surveillance médicale étroite.

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

### 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.

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si indiqué cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement.

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

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

### *Maladies interstitielles pulmonaires*

Des cas exceptionnels de maladie interstitielle pulmonaire ont été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.8). Les signes d'appel peuvent inclure dyspnée, toux non-productive, altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte une maladie interstitielle pulmonaire chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

### *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 et augmenter ainsi 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 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 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 la survenue d'une myopathie.

### *Utilisation chez les enfants et adolescents (10 à 17 ans)*

La sécurité et l'efficacité de la simvastatine chez les patients âgés de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été étudiées dans une étude clinique contrôlée incluant des garçons adolescents (stade de Tanner II ou plus) et des adolescentes réglées depuis au moins un an. En général, les patients traités par simvastatine présentaient le même profil d'effets secondaires que les patients traités par placebo. Les doses dépassant les 40 mg n'ont pas été étudiées dans ce groupe de population. Cette étude contrôlée limitée n'a démontré aucun effet sur la croissance ni la maturation sexuelle chez les adolescents ou adolescentes, ni sur la durée du cycle menstruel chez les adolescentes. (Voir les rubriques 4.2, 4.8 et 5.1.) Une contraception adéquate doit être proposée aux adolescentes pendant la thérapie par simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.6). Chez les patients < 18 ans, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées pendant des périodes de traitement dépassant les 48 semaines. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle. La simvastatine n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 10 ans, ni chez les enfants prépubères et les jeunes filles avant l'apparition des premières règles.

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

### *Diabète sucré*

Certaines données semblent indiquer qu'en tant que classe, les statines augmentent la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de développer un diabète à l'avenir, elles peuvent entraîner un niveau d'hyperglycémie nécessitant une prise en charge formelle du diabète. Ce risque est toutefois compensé par le fait que les statines induisent une réduction du risque vasculaire ; ce risque ne justifie donc pas l'arrêt du traitement par les statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, élévation des triglycérides, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conforme aux recommandations nationales.

### *Excipient*

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

### Interactions pharmacodynamiques

*Interactions avec des médicaments hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls*

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates et le niacine (acide nicotinique) ( $\geq 1$  g/jour). De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci-dessous *Interactions pharmacocinétiques* et rubriques 4.2 et 4.4). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates.

### Interactions pharmacocinétiques

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

### **Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse**

<b>Interactions avec</b>	<b>Recommandations de prescription</b>
<i>Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4:</i> Itraconazole Kétoconazole Posacoazole Fluconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs des protéases du VIH Néfazodone	Contreindication avec la simvastatine
Gemfibrozil	Association déconseillée mais si nécessaire, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
Ciclosporine	

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

Danazol Gemfibrozil Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
Amiodaron Vérapamil	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine
Diltiazem Amlodipine	Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine
Acide fusidique	Surveiller étroitement les patients. Le traitement par simvastatine pourra être temporairement interrompu.
Jus de pamplemousse	Eviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine

### *Effets d'autres médicaments sur la simvastatine*

#### *Interactions impliquant les inhibiteurs du CYP3A4*

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

Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le fluconazole, le posaconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (p.e. le nelfinavir), l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, le fluconazole, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil et diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Fluconazole*

De rares cas de rhabdomyolyse associés à l'administration concomitante de simvastatine et du fluconazole ont été signalés (voir rubrique 4.4).

#### *Ciclosporine*

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine en particulier avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.4). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients dont le traitement comporte de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la ciclosporine augmente les ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.

#### *Danazol*

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

#### *Gemfibrozil*

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Amlodipine*

Les patients traités de façon concomitante par de l'amlodipine et 80 mg de simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Le risque d'atteinte musculaire n'était pas augmenté chez les patients prenant une dose de 40 mg de simvastatine en association à de l'amlodipine. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante avec l'amlodipine donne une augmentation de 1,4 fois de la concentration maximale (C<sub>max</sub>) et de 1,3 fois de l'exposition totale (aire sous la courbe concentration-temps (ASC) de la métabolite active de simvastatine sans affecter son effet hypocholestérolémiants. La pertinence clinique de cette interaction est inconnu.

### *Amiodarone et vérapamil*

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

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

### *Diltiazem*

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

### *Niacine (acide nicotinique)*

En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  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<sub>max</sub> de la simvastatine acide plasmatique.

### *Acide fusidique*

Le risque de myopathie, incluant la rhabdomyolyse peut augmenter en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) reste encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont l'issue a parfois été fatale) chez les patients recevant un tel traitement concomitant ont été rapportés. Si un traitement systémique par acide fusidique est requis, le traitement par Cholemed devra être suspendu pendant la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).

### *Jus de pamplemousse*

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus d'1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

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 ya eu des rapports de myopathie avec l'administration concomitante de la colchicine et la simvastatine, toutefois, les données sont limitées

### *Rifampicine*

Parce que la rifampicine est un inducteur de P450 3A4, les patients qui prennent la rifampicine à long terme (par exemple le traitement de la tuberculose) en association avec la simvastatine devraient avoir leur taux de cholestérol plasmatique surveillés. L'ajustement de la posologie de simvastatine peut être nécessaire pour assurer une réduction satisfaisante des taux de lipides. Dans une étude pharmacocinétique de volontaires sains, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) pour la simvastatine acide a été diminué de 93% à l'administration concomitante de rifampicine.

### *Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

### *Anticoagulants oraux*

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines): le temps de prothrombine, exprimé en INR, est passé d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K.

Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Cholemed est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à Cholemed 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 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 Cholemed 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 Cholemed peut réduire les taux foetaux 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, Cholemed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui envisage de l'être

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

ou qui pense l'être. Le traitement par Cholemed 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 Cholemed ne doivent pas allaiter (voir 4.3).

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

Cholemed n'a aucun effet ou qu'un effet négligable sur l'aptitude à conduire des véhicules 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 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, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (voir rubrique 5.1) incluant 20.536 patients traités par simvastatine 40 mg/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 sous simvastatine 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été < 0,1% chez les patients traités par simvastatine 40 mg/jour.

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

#### *Enfants et adolescents (10 à 17 ans)*

Dans une étude de 48 semaines incluant des enfants et adolescents (pour les garçons : stade de Tanner II ou plus et pour les filles : réglées depuis au moins un an) entre 10 et 17 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil de sécurité et de tolérance du groupe traité par < nom du médicament > était en général comparable à celui du groupe traité par placebo. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle. Pour l'heure, les données disponibles après un traitement d'un an sont insuffisantes. (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.)

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants: Très fréquent (> 1/10), Fréquent ( $\geq 1/100$ , < 1/10), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), Rare ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000), Très rare (< 1/10.000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

#### Affections hématologiques et du système lymphatique :

*Rare* : anémie

#### Affections du système immunitaire :

*Très rare* : anaphylaxie.

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

### Affections du système nerveux:

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

*Peu fréquent* : troubles du sommeil, dont insomnies et cauchemars, dépression, troubles de la mémoire

*Fréquence indéterminée* : Myasthénie

### Affections oculaires :

*Fréquence indéterminée* : Myasthénie oculaire

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Très rare* : cas exceptionnels de maladie interstitielle pulmonaire, particulièrement avec un traitement au long cours (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.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

*Rare* : rash, prurit, alopecie

### Affections musculo-squelettiques et systémiques :

*Rare* : myopathie (y inclus une myosite), rhabdomyolyse avec ou sans une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), myalgies, crampes musculaires, myosite, polymyosite.

*Fréquence indéterminée*: des cas de tendinopathies, parfois compliquées de rupture, myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)

### Affections des organes de reproduction et du sein

*Peu fréquent* : dysfonctionnement sexuel

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

*Rare* : asthénie

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

### Investigations

*Rare* : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase) (voir rubrique 4.4 *Effets hépatiques*), élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK (voir rubrique 4.4).

### Effets de classe

- Troubles du sommeil, y compris cauchemars
- Perte de mémoire
- Dysfonction sexuelle
- Diabète sucré : sa fréquence dépendra de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

### 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 le système national de déclaration:

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance  
EUROSTATION II  
Boîte Postale 97  
1000 BRUXELLES  
Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto: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

Groupe pharmaco-thérapeutique : inhibiteurs de la HMG-CoA réductase  
Code ATC : C10AA01.

Après administration orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy – 3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

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 Cholemed 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, 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.

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

Dans 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. Dans cette étude, 10.269 patients ont été traités par simvastatine 40 mg/jour et 10.267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6.793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 3,0 mmol/l (116 mg/dl), 5.063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 3,0 mmol/l (116 mg/dl) et 3,5 mmol/l (135 mg/dl), et 8.680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

Le traitement par simvastatine 40 mg/jour comparé au placebo a significativement réduit le risque de mortalité totale (1.328 [12,9 %] chez les patients traités par simvastatine versus 1.507 [14,7 %] chez les patients sous placebo ;  $p = 0,0003$ ), en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens (de 587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %] ;  $p = 0,0005$ ; réduction du risque absolu de 1,2 %). La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. Cholemed 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). Cholemed 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. Cholemed a réduit de 25 % ( $p < 0,0001$ ) le risque d'accident

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

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, Cholemed 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'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 Simvastatine sur la mortalité totale a été évalué chez 4.444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 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 thérapeutiques usuelles et soit par Cholemed 20-40 mg/jour ( $n = 2.221$ ) soit par un placebo ( $n = 2.223$ ) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. Cholemed 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, Cholemed a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, Cholemed 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 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 de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été de 30, 38, 41 et 47 %, respectivement. 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 réductions moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

### Etudes cliniques chez les enfants et adolescents (10 à 17 ans)

Dans une étude en double aveugle, contrôle versus placebo, 175 patients (99 garçons stade de Tanner II ou plus et 76 filles réglées depuis au moins un an) entre 10 et 17 ans (âge moyen 14,1 ans) souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) se sont vu administrer soit de la simvastatine, soit un placebo pendant 24 semaines (étude de base). Pour être inclus dans cette étude, il fallait avoir un taux de base de C-LDL entre 160 et 400 mg/dl et au moins un parent avec un taux de C-LDL  $> 189$  mg/dl. La posologie de simvastatine (une fois par jour, le soir) était de 10 mg pendant les 8 premières semaines, 20 mg pendant les 8 semaines suivantes et de 40 mg après. Pendant une prolongation de l'étude de 24 semaines, les 144 patients sélectionnés pour continuer le traitement se sont vu administrer soit 40 mg de simvastatine soit un placebo. Cholemed a significativement réduit les taux plasmatiques C-LDL, TG et ApoB. Les résultats après une prolongation de 48 semaines étaient comparables à ceux de l'étude de base.

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

Après un traitement de 24 semaines, le taux moyen de C-LDL s'élevait à 124,9 mg/dl (plage de mesure : 64,0-289,0 mg/dl) dans le group Cholemed 40 mg, comparé à 207,8 mg/dl (plage de mesure : 128,0-334,0 mg/dl) dans le groupe placebo. Au terme d'un traitement de 24 semaines par simvastatine (avec des doses croissantes de 10, 20 à plus de 40 mg par jour à un intervalle de 8 semaines), Cholemed a réduit le taux moyen de C-LDL de 36,8 % (placebo : 1,1 % réduction à partir de la valeur de base), d'ApoB de 32,4 % (placebo : 0,5 %) et les valeurs TG de 7,9 % (placebo : 3,2 %), et les taux moyens de C-HDL-C ont augmenté de 8,3 % (placebo : 3,6 %). Les bénéfices du Cholemed à long terme sur les incidents cardiovasculaires chez les enfants souffrant de heFH ne sont pas connus.

La sécurité et l'efficacité des doses dépassant les 40 mg 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 les adultes. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles concernant 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 %.

#### *Elimination*

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

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

#### *Populations spéciales*

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 plus faible. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite, l'acide de simvastatine, est de 120% dans 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 ont un risque d'exposition plus importante à la simvastatine, susceptible d'entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

## Résumé des caractéristiques du produit Cholemed

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 foetale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1 Liste des excipients

Cœur du comprimé : Lactose monohydrate – Amidon pré-gélatinisé - Butylhydroxyanisol (E320) – Acide citrique – Acide ascorbique (E300) – Amidon de maïs - Cellulose microcristalline (E460 (i)) - Stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage: Méthylhydroxypropylcellulose (E464) - Talk (E553b) – Glycol de propylène – Dioxyde de titane (E171).

#### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

#### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

Cholemed 20 mg: 28, 84 en 98 comprimés pelliculés.

Cholemed 40 mg: 28, 56 en 98 comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC/Al

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Amophar

Molenberglei 36

B-2627 Schelle

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

Cholemed 20 mg, comprimés pelliculés : BE258237

Cholemed 40 mg, comprimés pelliculés : BE258246

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

24 novembre 2003

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour : 03/2023

Date de l'approbation : 04/2023