

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simvastatine EG 20 mg comprimés pelliculés
Simvastatine EG 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé pelliculé contient respectivement 20 mg et 40 mg de simvastatine.

Excipient à effet notoire:

Simvastatine EG 20 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 149,0 mg de lactose.

Simvastatine EG 40 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 298,0 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Les comprimés pelliculés peuvent être divisés en doses égales.

Simvastatine EG 20 mg comprimés pelliculés : Comprimé pelliculé blanc, oblong, biconvexe, présentant une barre de cassure d'un côté et les inscriptions 'SVT' et '20'.
Simvastatine EG 40 mg comprimés pelliculés: Comprimé pelliculé blanc, oblong, biconvexe, présentant une barre de cassure d'un côté et les inscriptions 'SVT' et '40'.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par ex. exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par ex. aphérèse des LDL), ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire manifeste avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec des taux normaux ou augmentés de cholestérol, en complément de la correction d'autres facteurs de risque et en complément d'autres thérapies cardioprotectrices (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 5 à 80 mg/jour de simvastatine administrés par voie orale en une prise unique le soir. Si nécessaire, il faut adapter la posologie, en respectant des intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint leurs objectifs thérapeutiques avec des doses plus faibles, et lorsqu'on prévoit que les bénéfices seront supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypercholestérolémie

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par simvastatine. La posologie initiale habituelle est de 10 à 20 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une forte réduction du LDL-C (supérieure à 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20 à 40 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Si nécessaire, il faut adapter la posologie selon la procédure décrite 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 administrés le soir. Pour ces patients, la simvastatine doit être utilisée en complément d'autres traitements hypolipémiants (par ex. aphérese des LDL) ou si de tels traitements s'avèrent indisponibles.

Chez les patients traités par lomitapide en association avec la simvastatine, ne pas dépasser la dose de 40 mg de simvastatine 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 habituelle 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.

Thérapie concomitante

La simvastatine est efficace en administration simple ou combinée à des résines échangeuses d'ions / chélateurs des acides biliaires. L'administration doit s'effectuer soit > 2 heures avant ou > 4 heures après la prise de ces résines.

Chez les patients prenant simultanément de la simvastatine et des fibrates autres que le gemfibrozil (voir rubrique 4.3) ou le fénofibrate, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de la simvastatine en concomitance avec de l'amiodarone, de l'amlopidine, du vérapamil, du diltiazem ou des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), il faut envisager soigneusement l'utilisation de doses supérieures à 10 mg/jour, et si on les estime nécessaires, il faut les administrer avec prudence.

Patients âgés

Il ne faut pas adapter la posologie.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents (garçons ayant un stade de Tanner égal ou supérieur à II et filles ayant leurs règles depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg une fois par jour, à prendre le soir. Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime standard

hypocholestérolémiant avant de débiter le traitement par simvastatine; ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par simvastatine.

L'intervalle des doses recommandées est de 10 à 40 mg/jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. Il faut déterminer les doses de manière individuelle en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé en cas de traitement pédiatrique (voir rubriques 4.4 et 5.1). Les ajustements de la dose doivent s'effectuer en respectant des intervalles de minimum 4 semaines.

L'expérience est limitée concernant l'utilisation de simvastatine chez les enfants pré-pubères.

Mode d'administration

La simvastatine doit être administrée par voie orale. La simvastatine peut être administrée 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 active ou augmentation inexpliquée et persistante des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents augmentant l'ASC d'environ 5 fois ou plus) (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, 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).
- Administration concomitante de lomitapide avec 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

Myopathie/Rhabdomyolyse

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des myopathies se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine-kinase (CK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

La myopathie prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobulinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque de myopathie augmente en présence d'une forte activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase au niveau plasmatique (p. ex. 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 c'est le cas avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque de myopathie/rhabdomyolyse est lié à la dose. Selon la base de données issues d'études cliniques au cours desquelles 41 413 patients ont été traités par simvastatine, dont 24 747 (soit environ 60 %) ont été inclus dans des études ayant une durée médiane de suivi d'au moins 4 ans, l'incidence de myopathie était d'environ 0,03 %, 0,08 % et 0,61 % en cas d'administration de respectivement 20, 40 et 80 mg/jour. Lors de ces études, les patients ont fait l'objet d'une surveillance attentive et certains médicaments présentant une interaction ont été exclus.

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et ayant été traités par 80 mg de simvastatine par jour (durée moyenne du suivi: 6,7 ans), l'incidence de la myopathie était d'environ 1,0 %, contre 0,02 % chez les patients traités par une posologie de 20 mg/jour. Environ la moitié de ces cas de myopathie sont survenus pendant la première année du traitement. L'incidence de la myopathie au cours de chaque année ultérieure était d'environ 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque de myopathie est plus élevé chez les patients sous simvastatine à 80 mg, par comparaison aux patients traités par d'autres statines présentant une efficacité similaire à abaisser les taux de LDL-C. La dose de 80 mg de simvastatine ne doit donc être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère s'accompagnant d'un risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ayant pas atteint leurs objectifs thérapeutiques avec des doses plus faibles, lorsque les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels. Chez les patients prenant 80 mg de simvastatine et nécessitant la prise d'un agent présentant des interactions potentielles, utiliser une dose plus faible de simvastatine ou une autre statine induisant un risque plus faible d'interactions médicamenteuses (voir ci-dessous « *Mesures pour réduire le risque de myopathie secondaire à des interactions médicamenteuses* » et voir 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 de simvastatine par jour (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 la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, la prudence doit être de mise en prescrivant la simvastatine aux patients asiatiques et la dose nécessaire la plus faible devra être utilisée.

Fonction réduite des protéines de transport

Une réduction de la fonction des protéines de transport OATP hépatiques peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine acide et accroître le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une réduction de la fonction peut avoir lieu suite à une inhibition par des médicaments interagissant (p. ex. la ciclosporine) ou chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle SLCO1B1 c.521T>C déterminant le code génétique d'une protéine OATP1B1 moins active présentent une augmentation de l'exposition systémique à la simvastatine acide et du risque de myopathie. Le risque de myopathie associé à des doses élevées (80 mg) de simvastatine est en général d'environ 1 %, sans analyses génétiques. Sur la base des résultats de l'Etude SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*), les porteurs homozygotes de l'allèle C (appelés également CC) traités avec une dose de 80 mg ont un risque de 15 % de présenter une myopathie dans l'année, alors que le risque chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) est de 1,5 %. Chez les patients présentant le génotype le plus fréquent (TT), le risque correspondant est de 0,3 % (voir rubrique 5.2). Si disponible, le génotypage pour la présence de l'allèle C doit être envisagé en tant qu'une partie de l'évaluation des bénéfices et risques avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine aux patients individuels, et les doses élevées doivent être évitées chez les patients porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène lors d'un génotypage n'exclut pas la survenue éventuelle d'une myopathie.

Mesure de la créatine-kinase

Après un exercice physique intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la créatine-kinase, on ne peut effectuer une mesure valable de cette CK, car l'interprétation des valeurs observées s'avère alors difficile. Si les valeurs initiales de CK sont significativement augmentées (≥ 5 x LSN), il faut alors les contrôler à nouveau dans les 5 à 7 jours suivants, afin de confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients commençant un traitement par simvastatine ou devant passer à la prise d'une posologie plus importante, doivent être informés sur le risque de myopathie et qu'ils doivent mentionner immédiatement 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. Dans les situations suivantes, il faut mesurer la CK avant le début du traitement, afin d'établir une valeur basale de référence:

- Patients âgés (> 65 ans)
- Sexe féminin
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée

- Antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires
- 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 doit être initié avec prudence. Si la valeur basale de CK est significativement élevée ($> 5 \times$ LSN), il ne faut pas instaurer le traitement.

Pendant le traitement

En cas de survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, la CK doit être mesurée. S'il s'avère que les valeurs (sans exercice physique intense préalable) sont significativement augmentées ($> 5 \times$ LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est $< 5 \times$ LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une myopathie est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

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

En cas de disparition des symptômes et de normalisation de la CK, 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 recevant la dose de 80 mg (voir rubrique 5.1). Il est recommandé d'effectuer des mesures périodiques des taux de CK, car elles peuvent s'avérer utiles pour identifier les cas infra-cliniques de myopathie. Néanmoins, rien ne garantit que cette surveillance empêche la survenue d'une myopathie.

Quelques jours avant une intervention chirurgicale élective et si toute autre circonstance médicale ou chirurgicale importante le nécessite, le traitement par simvastatine doit être temporairement arrêté.

Mesures pour réduire le risque de myopathie provoquée par des interactions médicamenteuses (voir également rubrique 4.5)

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. 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 de myopathie 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, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (p. ex. nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine,

de télithromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (qui augmentent l'ASC d'environ 5 fois ou plus) est inévitable, la thérapie par simvastatine doit être suspendue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. De plus, 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 simvastatine avec le gemfibrozil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). En raison du risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour chez les patients prenant de la simvastatine avec d'autres fibrates (à l'exception du fénofibrate) (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit du fénofibrate avec la simvastatine, car ces deux médicaments utilisés en monothérapie peuvent causer une myopathie.

Simvastatine EG 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 Simvastatine EG et l'acide fusidique ne devra uniquement être envisagée au cas par cas et le patient devra rester sous surveillance médicale étroite.

L'utilisation concomitante de doses de simvastatine supérieures à 20 mg/jour et d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de 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 simultanément d'autres médicaments connus comme étant des inhibiteurs modérés du CYP3A4 avec la simvastatine, en particulier avec des doses plus élevées de simvastatine, peuvent présenter un risque accru de myopathie. En cas d'administration concomitante de simvastatine avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (qui augmente l'ASC d'environ 2,5 fois), il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de simvastatine. Avec certains inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. le diltiazem), il est recommandé d'administrer une dose maximale de 20 mg de simvastatine (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 grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée; cependant, **la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir** (voir rubrique 4.5).

De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de doses de niacine (acide nicotinique) ayant un effet sur les taux de lipides (≥ 1 g/jour). Chacun de ces médicaments pris seul peut induire une myopathie.

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 ayant un effet sur les taux de lipides (≥ 1 g/jour). Par conséquent, les médecins envisageant une thérapie combinée par simvastatine avec des doses de niacine (acide nicotinique) ayant un effet sur les taux de lipides (≥ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine doivent soigneusement évaluer les bénéfices et les risques potentiels et surveiller attentivement les patients afin de détecter les signes et symptômes de douleur, de sensibilité ou de faiblesse musculaire, en particulier pendant les premiers mois du traitement et lorsque la dose 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 ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg, comparée à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association acide nicotinique à libération modifiée/laropiprant 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 de niacine ayant un effet sur les lipides (acide nicotinique) (≥ 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.

Myasthénie gravis / Myasthénie oculaire

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). Simvastatine EG 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.

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 EG 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 et 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, et périodiquement ensuite (par ex. 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une augmentation des transaminases sériques. Chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement et effectués plus fréquemment par la suite. Si les valeurs de transaminases sériques progressent, surtout si elles dépassent de plus de 3 x ULN et s'y maintiennent, l'administration de simvastatine doit être arrêtée. À noter que l'ALT peut provenir du muscle et une élévation des taux d'ALT et de CK peut indiquer l'existence d'une myopathie (voir ci-dessus « Myopathie/Rhabdomyolyse »).

Après la commercialisation du médicament, de rares cas d'insuffisance hépatique fatale et non fatale ont été rapportés chez des patients prenant des statines, y compris de la simvastatine. En cas d'atteinte

hépatique sévère s'accompagnant de symptômes cliniques et/ou d'une hyperbilirubinémie ou d'un ictère survenant pendant le traitement par simvastatine, arrêter immédiatement le traitement. Si l'on ne trouve aucune autre étiologie, ne pas réinstaurer le traitement par simvastatine.

Le médicament doit être utilisé 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 après une thérapie par simvastatine. Ces modifications se manifestaient rapidement après l'instauration du traitement par simvastatine, étaient souvent de nature transitoire, ne s'accompagnaient d'aucun symptôme, et ne nécessitaient pas l'interruption du traitement.

Diabète sucré

Quelques données suggèrent que les statines, en tant que classe de médicaments, font monter le taux de glucose dans le sang et qu'elles peuvent, chez certains patients présentant un risque accru de devenir diabétique, conduire à un niveau d'hyperglycémie requérant des soins formels d'application pour le diabète. Cependant, ce risque est compensé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne sera, dès lors, pas une raison pour l'arrêt du traitement avec les statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², augmentation du nombre de triglycérides, hypertension) feront l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conformément aux directives nationales.

Pneumopathie interstitielle

On a rapporté des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle avec certaines statines, y compris la simvastatine, particulièrement en cas de thérapie à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état général de santé (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte le développement d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, il faut interrompre le traitement par statine.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la simvastatine ont été évaluées chez des patients âgés de 10 à 17 ans et atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote lors d'une étude clinique contrôlée réalisée chez des garçons ayant un stade de Tanner égal ou supérieur à II et chez des filles ayant leurs règles depuis au moins un an. Les patients traités par simvastatine présentaient un profil d'effets indésirables généralement similaire à celui des patients recevant le placebo. **L'administration de doses supérieures à 40 mg n'a pas été étudiée dans cette population.** Cette étude contrôlée limitée n'a révélé aucun effet détectable sur la croissance ou la maturation sexuelle des adolescents, qu'ils soient filles ou garçons, ni aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les filles (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1). Il faut conseiller les adolescentes concernant les méthodes contraceptives adéquates à utiliser pendant la thérapie par simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.6). Chez les patients de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées pour des durées de traitement > 48 semaines et on ignore les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel et sexuel. L'administration de simvastatine n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 10 ans ni chez les enfants pré-pubères et les filles n'ayant pas encore leurs règles.

Excipient

Lactose : Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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

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

myopathie/rhabdomyolyse.

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit de tous les 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.

Interactions pharmacodynamiques

Interactions avec des médicaments hypolipémiants pouvant provoquer une myopathie en monothérapie

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, est accru pendant une administration concomitante avec des fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir sous *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 de myopathie 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 l'administration concomitante de simvastatine et de niacine à des doses modifiant les lipides (≥ 1 g/jour) (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations de prescription pour les agents présentant une interaction sont résumées dans le tableau ci-dessous (d'autres détails sont fournis dans le texte; voir également rubriques 4.2, 4.3 et 4.4)

Interactions médicamenteuses associées à un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse

| Agents présentant une interaction | Recommandations de prescription |
|---|--|
| <i>Inhibiteurs puissants du CYP3A4, p. ex.:</i> Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex. nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil | Contre-indiqué avec la simvastatine. |
| Autres fibrates (sauf le fénofibrate) | Ne pas dépasser une dose de 10 mg de simvastatine par jour. |
| Acide fusidique | Son utilisation est déconseillée avec la simvastatine |
| Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour) | Déconseillée avec la simvastatine chez les patients asiatiques |
| Amiodarone Amlodipine Vérapamil | Ne pas dépasser une dose de 20 mg de simvastatine par jour. |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Diltiazem Elbasvir Grazoprévir | |
| 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). |
| Jus de pamplemousse | Eviter de boire du jus de pamplemousse pendant la prise de simvastatine. |

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine

Interactions associées aux inhibiteurs du CYP3A4

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. 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 télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

L'utilisation concomitante d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine, de néfazodone et des médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée ainsi que l'association avec le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.3). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (qui augmentent l'ASC d'environ 5 fois ou plus) est inévitable, la thérapie par simvastatine doit être suspendue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. L'association de simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 (fluconazole, vérapamil ou diltiazem) doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Fluconazole

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

Ciclosporine

Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est augmenté lors de l'administration 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, on a constaté que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est en partie probablement due à l'inhibition du CYP3A4 et/ou d'OATP1B1.

Danazol

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas d'administration concomitante de danazol et de 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 voie de glucuroconjugaison et/ou d'OATP1B1 (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'utilisation concomitante

avec le gemfibrozil est contre-indiquée.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut augmenter en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris certains cas 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 le traitement par acide fusidique systémique s'avère nécessaire, interrompre le traitement par simvastatine pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir rubrique 4.4).

Amiodarone

En cas d'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique, une myopathie était rapportée chez 6 % des patients traités par simvastatine 80 mg et par amiodarone. Par conséquent, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients traités simultanément par amiodarone.

Antagonistes du calcium

- *Vérapamil*

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté par l'administration concomitante de vérapamil et de simvastatine 40 mg ou 80 mg (voir rubrique 4.4). 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 traités simultanément par vérapamil, la posologie de simvastatine ne peut pas dépasser 20 mg/jour.

- *Diltiazem*

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté par l'administration concomitante de diltiazem et de simvastatine 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude de 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 traités simultanément par diltiazem, la posologie de simvastatine ne peut pas dépasser 20 mg/jour.

- *Amlodipine*

Les patients sous amlodipine traités simultanément par simvastatine ont un risque accru de myopathie. Lors d'une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients traités simultanément par amlodipine.

Lomitapide

Le risque de myopathie 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 CYP3A4

Les patients prenant simultanément d'autres médicaments connus comme étant des inhibiteurs modérés du CYP3A4 avec la simvastatine, en particulier avec des doses plus élevées de simvastatine, peuvent présenter un risque plus élevé de myopathie (voir rubrique 4.4).

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 du ticagrélor 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 ticagrélor. L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.

Inhibiteurs des protéines de transport OATP1B1

La simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments 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 rubriques 4.3 et 4.4).

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

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

Niacine (acide nicotinique)

De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante de simvastatine et de doses de niacine (acide nicotinique) ayant un effet sur les taux de lipides (≥ 1 g/jour). Au cours d'une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée avec 20 mg de simvastatine a induit une augmentation modérée de l'ASC de la simvastatine et de la simvastatine acide ainsi que des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de la simvastatine acide.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante de grandes quantités de jus de pamplemousse (plus d'un litre par 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. Lors d'un traitement par simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Colchicine

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés en cas d'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients prenant 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

Étant donné que la rifampicine est un inducteur puissant du CYP450 3A4, les patients recevant un traitement à long terme par rifampicine (p. ex. pour le traitement d'une tuberculose) peuvent présenter une perte d'efficacité de la simvastatine. Lors d'une étude pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) de la simvastatine acide se réduisait de 93 % en cas d'administration concomitante de rifampicine.

Effets de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. On ne s'attend donc pas à ce que la simvastatine influence les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ce 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 coumariniques : le temps de prothrombine, exprimé en INR (International Normalized Ratio), 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 anticoagulants coumariniques, 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 anticoagulants coumariniques. 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

La simvastatine est contre-indiquée 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 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 de minimum 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 la simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par simvastatine peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, la simvastatine ne peut pas être utilisée chez la femme enceinte, qui envisage de l'être ou qui pense l'être.

Le traitement par simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (voir 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 simvastatine ne peuvent pas allaiter (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée clinique 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

La simvastatine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable 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 qu'on a rarement mentionné la survenue de vertiges lors d'une étude post-marketing.

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, ainsi 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 plus ou moins comparable à celle du placebo, et s'il existait des effets indésirables analogues 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 de myopathie 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.

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), 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.

Affections du système immunitaire

Très rare: anaphylaxie

Affections psychiatriques

Très rare: insomnie

Fréquence indéterminée: dépression

Affections du système nerveux

Rare: céphalées, paresthésies, étourdissements, neuropathie périphérique

Très rare: troubles de la mémoire

Fréquence indéterminée : Myasthénie gravis

Affections oculaires:

Rare: vision floue, troubles visuels

Fréquence indéterminée : Myasthénie oculaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée: pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

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

Affections hépatobiliaires

Rare: hépatite/ictère

Très rare: insuffisance hépatique, fatale et non fatale

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Rare: éruption, prurit, alopecie

Très rare: éruptions lichénoïdes induites par le médicament

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

* Au cours d'une étude clinique, une myopathie est survenue fréquemment chez les patients traités par 80 mg de simvastatine par jour, par comparaison aux patients traités par 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 d'une rupture; myopathie nécrosante à médiation auto-immune (MNMI)**

** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (MNMI), ont été rapportés pendant ou après le traitement avec certaines statines. La MNMI est cliniquement caractérisée par: une faiblesse persistante des muscles proximaux et un taux élevé de créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par statine; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (voir 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 de type lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vasculite, thrombocytopenie, éosinophilie, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (*ESR, erythrocyte sedimentation rate*), arthrite et arthralgies, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations

Rare: augmentation des transaminases sériques (alanine-aminotransférase, aspartate-aminotransférase, γ -glutamyltranspeptidase) (voir rubrique 4.4 *Effets hépatiques*), augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la CK sérique (voir rubrique 4.4).

Des augmentations des taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec les statines, y compris la simvastatine.

Après la commercialisation du médicament, de rares cas d'altération des fonctions cognitives (p. ex. perte de mémoire, troubles de la mémoire, amnésie, altération de la mémoire, confusion) ont été associés à l'utilisation de statines, y compris de simvastatine. Ces cas étaient généralement sans gravité et réversibles à l'arrêt du traitement par statines, avec des délais variables d'apparition (1 jour à des années) et de résolution (médiane de 3 semaines) des symptômes.

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

- Troubles du sommeil, y compris des cauchemars
- Dysfonction sexuelle
- Diabète sucré: La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence des facteurs de risque (taux de glucose dans le sang à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², augmentation du nombre de triglycérides, anamnèse d'hypertension).

Population pédiatrique

Lors d'une étude de 48 semaines incluant des enfants et des adolescents (garçons ayant un stade de Tanner égal ou supérieur à II et filles ayant leurs règles depuis au moins un an) âgés de 10 à 17 ans et atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), la sécurité et le profil de tolérance du groupe traité par simvastatine étaient généralement similaires à ceux du groupe recevant le placebo.

On ignore les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel et sexuel. On ne dispose actuellement d'aucune donnée suffisante après un an de traitement (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 se sont rétablis sans séquelles. En cas de surdosage, il n'existe aucun traitement spécifique. Dans de tels cas, des mesures symptomatiques et de soutien doivent être prises.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
Code ATC : C10A A01

Mécanisme d'action

Après une prise orale, la simvastatine, une lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en une forme active correspondante bêta-hydroxyacide, qui constitue un inhibiteur puissant de l'HMG-CoA-réductase (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzymeA-réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, une étape précoce et limitante de la vitesse de la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine semble diminuer des taux normaux ou accrus de LDL-C. Ce LDL se forme à partir de la protéine de très faible densité (VLDL : '*very-low-density protein*'). Il est principalement catabolisé grâce au récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-C) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-C et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-C et LDL-C/HDL-C.

Efficacité et sécurité cliniques

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire préexistante

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 116 mg/dl, 5.063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 116 mg/dl et 135 mg/dl, et 8.680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 135 mg/dL.

Le traitement par simvastatine 40 mg/jour comparé à un placebo a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité de toutes causes chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès d'origine coronarienne, 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 d'évaluation composite comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès d'origine coronarienne). La simvastatine a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages coronariens 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 simvastatine sur la mortalité totale a été évalué chez 4.444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 212 à 309 mg/dL (5,5 à 8,0 mmol/L). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par simvastatine 20-40 mg/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 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, la simvastatine a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et AIT). 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 l'effet d'un traitement par 80 mg de simvastatine contre celui d'un traitement par 20 mg de simvastatine (durée médiane du suivi : 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (EVM; définis comme étant la cardiopathie ischémique fatale, l'IM non fatal, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence des EVM entre les deux groupes de traitement ; simvastatine 20 mg ($n = 1 553$; 25,7 %) contre simvastatine 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %), RR = 0,94; IC à 95 % = 0,88 à 1,01. La différence absolue au niveau des taux de LDL-C entre les deux groupes sur la durée de l'étude était de $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Les profils de sécurité étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence de la myopathie, qui était d'environ 1,0 % pour les patients traités par simvastatine 80 mg et de 0,02 % pour les patients traités par 20 mg. Environ la moitié de ces cas de myopathie sont survenus pendant la première année du traitement. L'incidence de la myopathie observée chaque année suivante était 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 LDL-C ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients

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

Population pédiatrique

Lors d'une étude contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle, on a randomisé 175 patients (99 garçons ayant un stade de Tanner égal ou supérieur à II et 76 filles ayant leurs règles depuis au moins un an) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen : 14,1 ans) et atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhe), afin qu'ils reçoivent la simvastatine ou le placebo pendant 24 semaines (étude de base). L'inclusion dans l'étude nécessitait des taux de LDL-C à l'état initial compris entre 160 et 400 mg/dl et au moins un parent ayant des taux de LDL > 189 mg/dl. La posologie de la simvastatine (administrée une fois par jour, le soir) était de 10 mg pendant les 8 premières semaines, de 20 mg pendant les 8 semaines suivantes et de 40 mg ensuite. Lors d'une phase d'extension de 24 semaines, 144 patients ont été choisis pour poursuivre la thérapie et recevoir une dose de 40 mg de simvastatine ou le placebo.

La simvastatine induisait une réduction significative des taux plasmatiques de LDL-C, TG et Apo B. Les résultats issus de la phase d'extension, à 48 semaines, étaient comparables à ceux observés lors de l'étude de base. Après 24 semaines de traitement, la valeur moyenne atteinte de LDL-C était de 124,9 mg/dl (intervalle: 64,0-289,0 mg/dl) dans le groupe simvastatine 40 mg et de 207,8 mg/dl (intervalle: 128,0-334,0 mg/dl) dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement par simvastatine (avec des posologies croissantes de 10, 20 et jusqu'à 40 mg par jour, à intervalles de 8 semaines), la simvastatine induisait une réduction de 36,8 % de la valeur moyenne de LDL-C (placebo: 1,1 %, augmentation par rapport à l'état initial), de 32,4 % de la valeur d'Apo B (placebo: 0,5 %) et de 7,9 % des taux moyens de TG (placebo: 3,2 %) ainsi qu'une augmentation de 8,3 % des taux moyens de HDL-C (placebo: 3,6 %). On ignore les bénéfices à long terme du traitement par simvastatine sur les incidents cardiovasculaires chez les enfants atteints d'HFhe.

La sécurité et l'efficacité des doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme de la thérapie par simvastatine durant l'enfance à réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'est pas 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; chez l'homme, le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées chez les adultes. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents.

Absorption

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments n'influence 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 heure. En moyenne, seuls 0,3 % de la dose intraveineuse ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

La simvastatine acide est activement absorbée 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 SLCO1B1 c.521T>C présentent une activité inférieure du OATP1B1. L'exposition moyenne (ASC) du métabolite actif principal acide de simvastatine est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes (CT) de l'allèle C et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC), par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus fréquent (TT). Chez la population européenne, l'allèle C présente une fréquence de 18 %. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, pouvant mener à 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 du comprimé:

- Lactose
- Cellulose microcristalline
- Amidon de maïs pré-gélatinisé
- Butylhydroxyanisole
- Stéarate de magnésium
- Talc

Pelliculage:

- Hydroxypropylcellulose
- Hypromellose
- Talc
- Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour 20 et 40 mg:

| | |
|------------------------------|----------|
| Plaquette: | 3 ans. |
| Plaquette dans un sachet Al: | 18 mois. |
| Pilulier en HDPE: | 3 ans. |

6.4 Précautions particulières de conservation

20 mg: Pas de précautions particulières de conservation.

40 mg: Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg:

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 250 comprimés pelliculés.

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al contenue dans un sachet en Al:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 250 comprimés pelliculés.

40 mg:

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 105, 110, 112, 120, 250 comprimés pelliculés.

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al contenue dans un sachet en Al:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 250 comprimés pelliculés.

20, 40 mg:

Pilulier en HDPE muni d'une fermeture avec sécurité enfant en PP et une fermeture en aluminium: contient 100 comprimés pelliculés et 300, 500, 1000 comprimés pelliculés « pour usage hospitalier uniquement ».

20 mg

Pilulier en HDPE (30 ml) avec une fermeture inviolable en polypropylène avec gel de silice intégré: contient 30 et 100 comprimés pelliculés.

40 mg

Pilulier en HDPE (75 ml) avec une fermeture inviolable en polypropylène avec gel de silice intégré: contient 30 ou 100 comprimés pelliculés.

20 mg

Pilulier en HDPE (150 ml) avec une fermeture inviolable en polypropylène avec gel de silice intégré contenant 500 comprimés pelliculés, uniquement à usage hospitalier et pour la distribution de doses en pharmacie.

40 mg

Pilulier en HDPE (250 ml) avec une fermeture inviolable en polypropylène avec gel de silice intégré contenant 500 comprimés pelliculés, uniquement à usage hospitalier et pour la distribution de doses en pharmacie.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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 MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Simvastatine EG 20 mg comprimés pelliculés:

| | |
|---|----------|
| Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al dans un sachet en Al: | BE254003 |
| Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al: | BE254012 |
| Pilulier en HDPE muni d'une fermeture avec sécurité enfant: | BE254021 |

Simvastatine EG 40 mg comprimés pelliculés:

| | |
|---|----------|
| Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al dans un sachet en Al: | BE254037 |
| Plaquette en PVC/PE/PVDC/Al: | BE254046 |
| Pilulier en HDPE muni d'une fermeture avec sécurité enfant: | BE254055 |

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

Date de première autorisation de l'autorisation: 07/07/2003

Date de renouvellement de l'autorisation: 09/04/2010

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2024