

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simvastatin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés
Simvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés
Simvastatin Sandoz 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de simvastatine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 58,2 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de simvastatine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 116,4 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de simvastatine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 533,7 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

- 20 mg : Comprimé pelliculé orange, sécable, de forme ovale et biconvexe, portant l'inscription « 20 » sur une face
- 40 mg : Comprimé pelliculé rouge-brun, sécable, de forme ovale et biconvexe, portant l'inscription « 40 » sur une face
- 80 mg : Comprimé pelliculé vert pâle, sécable, de forme ovale et convexe, portant l'inscription « SIM 80 » sur une face

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte, comme appoint au régime, lorsque la réponse au régime et à d'autres traitements non pharmacologiques (par ex., exercice, réduction du poids) est inadéquate.

Traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en traitement adjuvant au régime et à d'autres traitements hypolipidémiants (p.ex. une aphérese des LDL) ou si de tels traitements ne sont pas appropriés.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse manifeste ou diabète, présentant des taux normaux ou augmentés de cholestérol, comme adjuvant à la correction d'autres facteurs de risque et à un autre traitement cardioprotecteur (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La fourchette posologique est de 5 à 80 mg de simvastatine par jour par voie orale en prise unique le soir.

Si nécessaire, la dose doit être adaptée à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg par jour en dose unique le soir. La dose de 80 mg est uniquement recommandée chez les patients qui présentent une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ont pas atteint leurs objectifs thérapeutiques à des doses inférieures, lorsqu'il est vraisemblable que les bénéfices l'emporteront sur les risques éventuels (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypercholestérolémie

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit poursuivre ce régime pendant le traitement par simvastatine. La dose initiale habituelle est de 10 à 20 mg par jour en prise unique le soir. Les patients qui ont besoin d'une forte réduction du LDL-C (plus de 45%) peuvent commencer avec une dose de 20 à 40 mg par jour en prise unique le soir. Si nécessaire, la dose doit être adaptée comme spécifié ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la dose initiale recommandée est de 40 mg de simvastatine par jour, à prendre le soir. Chez ces patients, la simvastatine doit être utilisée en complément d'autres traitements hypolipidémiants (par ex., aphérèse des LDL) ou si ces traitements ne sont pas disponibles.

Chez les patients prenant du lomitapide en concomitance avec de la simvastatine, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 40 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Prévention cardiovasculaire

La dose habituelle de simvastatine est de 20 à 40 mg par jour en prise unique le soir chez les patients à haut risque de coronaropathie (avec ou sans hyperlipidémie). Le traitement médicamenteux peut être instauré en même temps qu'un régime et un programme d'exercice physique. Si nécessaire, la dose doit être adaptée comme spécifié ci-dessus.

Traitement concomitant

La simvastatine est efficace en monothérapie ou en combinaison avec des séquestrants des acides biliaires. L'administration doit avoir lieu soit plus de 2 heures avant ou plus de 4 heures après l'administration d'un séquestrant des acides biliaires.

Chez les patients qui prennent de la simvastatine en même temps que 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 qui prennent de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil, du diltiazem ou des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir en même temps que la simvastatine, 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, aucune adaptation de la dose ne devrait être nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'administration de doses supérieures à 10 mg/jour doit être soigneusement évaluée ; dans le cas où ces doses sont jugées nécessaires, elles seront administrées avec prudence.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Population pédiatrique

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

La posologie recommandée varie de 10 à 40 mg par jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg par jour. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé par les recommandations thérapeutiques pédiatriques (voir rubriques 4.4 et 5.1). Les ajustements doivent se faire à intervalles de 4 semaines ou plus.

L'expérience de simvastatin chez les enfants prépubertaires est limitée.

Mode d'administration

Simvastatin Sandoz est destiné à une administration orale. Simvastatin Sandoz peut être administré en dose unique le soir.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie hépatique active ou élévation persistante inexpliquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents qui augmentent environ 5 fois l'aire sous la courbe ou plus, comme l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex., le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la téliithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Administration concomitante de gemfibrozil, de cyclosporine ou de danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Chez les patients atteints de HFho, administration concomitante de lomitapide et de doses > 40 mg de simvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/Rhabdomyolyse

Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la simvastatine induit occasionnellement une

myopathie, qui se manifeste sous la forme d'une douleur, d'une sensibilité ou d'une faiblesse musculaires, avec un taux de créatine kinase (CK) supérieur à plus de dix fois la limite supérieure de la normale (LSN). La myopathie prend parfois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie, et une issue fatale s'est produite dans de très rares cas. Le risque de myopathie est augmenté en cas de niveaux élevés d'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase dans le plasma (c.-à-d. des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de simvastatine acide) pouvant être dus, en partie, à des médicaments qui interagissent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (voir rubrique 4.5).

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le risque de myopathie/rhabdomyolyse dépend de la dose. Dans une base de données émanant d'une étude clinique, dans laquelle 41 413 patients ont été traités par la simvastatine – parmi lesquels 24 747 (environ 60%) ont été inclus dans des études assurant un suivi médian d'au moins 4 ans - l'incidence de myopathie était d'environ 0,03%, 0,08% et 0,61% aux doses de respectivement 20, 40 et 80 mg/jour. Dans ces études, les patients ont été soigneusement monitorés et certains médicaments présentant une interaction ont été exclus.

Dans une étude clinique dans laquelle des patients ayant des antécédents d'infarctus de myocarde ont été traités par simvastatine 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence de myopathie était d'environ 1,0%, contre 0,02% chez les patients recevant 20 mg/jour. Environ la moitié de ces cas de myopathie sont survenus au cours de la première année de traitement. L'incidence de myopathie au cours de chaque année suivante du traitement s'élevait à environ 0,1% (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque de myopathie est plus important chez les patients recevant 80 mg de simvastatine que chez les patients recevant d'autres traitements à base de statine, qui possèdent une efficacité similaire en matière de réduction du cholestérol LDL. Dès lors, la dose de 80 mg de simvastatine ne doit être utilisée que chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs thérapeutiques avec des doses plus faibles, et lorsque l'on prévoit que les bénéfices l'emporteront sur les risques potentiels. Chez les patients prenant 80 mg de simvastatine, pour lesquels un agent interactif est nécessaire, il convient d'utiliser une dose plus faible de simvastatine ou un autre traitement à base de statine présentant moins d'interactions médicamenteuses potentielles (voir ci-après rubrique « Mesures pour réduire le risque de myopathie induite par des interactions médicamenteuses » et rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Au cours d'un essai clinique dans le cadre duquel des patients à haut risque de développer une maladie cardiovasculaire ont été traités avec 40 mg de simvastatine par jour (suivi médian : 3,9 ans), l'incidence de myopathie était d'environ 0,05% chez les patients non chinois (n = 7367), par rapport à 0,24% chez les patients d'origine chinoise (n = 5468). La population asiatique examinée dans le cadre de cet essai clinique étant essentiellement d'origine chinoise, il conviendra de faire preuve de précaution au moment de prescrire de la simvastatine à des patients asiatiques. De plus, la posologie la plus faible possible devra être utilisée.

Activité réduite des protéines de transport

L'activité réduite des protéines de transport hépatique OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse.

Une activité réduite peut se produire suite à une inhibition par des médicaments interagissants (par ex. la ciclosporine) ou chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1, c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant pour une protéine OATP1B1 moins active, ont une exposition systémique accrue à la simvastatine et un risque plus élevé de myopathie. Le risque d'une myopathie associée à une dose élevée (80 mg) de simvastatine est de 1% environ en général, sans test génétique. D'après les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs de l'allèle homozygote C (également appelé CC), traités par 80 mg démontrent un risque de 15% de myopathie en un an, tandis que le risque des porteurs de l'allèle hétérozygote C (CT) est de 1,5%. Le risque correspondant est de 0,3% chez les patients porteurs du génotype le plus fréquent (TT) (cf.rubrique 5.2). Quand le génotypage est disponible, il doit être envisagé pour détecter la présence de

l'allèle C, dans le cadre de l'évaluation bénéfice-risque avant de prescrire la simvastatine 80 mg pour des patients individuels et les doses élevées seront évitées chez ceux découverts comme porteurs du génotype CC. Toutefois, l'absence de ce gène lors du génotypage n'exclut pas la possibilité de la survenue de myopathie.

Mesure de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un exercice pénible ni en présence de toute autre cause plausible d'augmentation de la CK, parce que cela complique l'interprétation des valeurs. Si les taux de CK sont significativement augmentés au départ (> 5 fois la LSN), ils doivent être à nouveau mesurés 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients qui commencent un traitement par simvastatine ou chez lesquels la dose de simvastatine est augmentée, doivent être informés du risque de myopathie et invités à signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables.

La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse. Pour définir une valeur initiale de référence, il convient de mesurer la CK avant de commencer un traitement dans les cas suivants :

- Patients âgés (> 65 ans)
- Sexe féminin
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles 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 considéré en relation avec le bénéfice possible, et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a présenté auparavant un trouble musculaire sous fibraté ou statine, un traitement avec un autre représentant de la classe ne doit être instauré qu'avec prudence. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x la LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

S'il apparaît une douleur, une faiblesse ou des crampes musculaires pendant qu'un patient reçoit un traitement par statine, les taux de CK doivent être mesurés. S'il s'avère que ces taux sont significativement élevés (> 5 x la LSN) en l'absence d'effort physique pénible, il faut arrêter le traitement. Un arrêt du traitement peut être envisagé si les symptômes musculaires sont sévères et induisent une gêne quotidienne, même si les taux de CK sont < 5 fois la LSN. Si on suspecte une myopathie pour une autre raison, le traitement doit être arrêté.

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

Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK se normalisent, on peut envisager de réintroduire la statine ou d'introduire une autre statine à la dose la plus faible et en surveillant le patient de près.

Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients ayant reçu la dose de 80 mg (voir rubrique 5.1). Il est recommandé de procéder à des mesures périodiques de la CK, car celles-ci

peuvent aider à détecter des cas infra-cliniques de myopathie.

Toutefois, rien ne garantit qu'une telle surveillance permette de prévenir le développement d'une myopathie.

Le traitement par simvastatine doit être temporairement arrêté quelques jours avant une chirurgie électorale majeure et lorsqu'une autre circonstance médicale ou chirurgicale majeure se produit.

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

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente significativement lors de l'utilisation concomitante de simvastatine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex., le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les médicaments contenant cobicistat), ainsi que de gemfibrozil, de ciclosporine et de danazol. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est également augmenté lors de l'utilisation concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem, avec certaines doses de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration d'acide fusidique en concomitance avec des statines (voir rubrique 4.5). Chez les patients atteints de HFHo, ce risque peut être accru par une utilisation concomitante de lométapide avec de la simvastatine.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation de simvastatine en concomitance avec de l'itraconazole, du kétoconazole, du posaconazole, du voriconazole, des inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex., le nelfinavir), du bocéprévir, du télaprévir, de l'érythromycine, de la clarithromycine, de la télichromycine, de la néfazodone et des médicaments contenant cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si l'on ne peut pas éviter un traitement à base d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents qui augmentent environ 5 fois l'aire sous la courbe ou plus), le traitement par simvastatine devra être suspendu pendant la durée du traitement, et l'utilisation d'une autre statine devra être envisagée. De plus, la prudence est de rigueur lorsque l'on combine la simvastatine à certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : le fluconazole, le vérapamil et le diltiazem (voir rubriques 4.2 et 4.5). La consommation simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

L'utilisation de simvastatine avec du 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 qui prennent de la simvastatine avec d'autres fibrates, à l'exception du fénofibrate (voir rubriques 4.2 et 4.5). Il convient d'être prudent lorsque l'on prescrit du fénofibrate avec de la simvastatine, ces médicaments pouvant provoquer une myopathie lorsqu'ils sont utilisés seuls.

Simvastatin Sandoz ne doit pas être administrée de façon concomitante avec les formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par la statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (certains fatals) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être prévenu qu'il doit consulter immédiatement un médecin s'il constate tout symptôme de type faiblesse musculaire, endolorissement ou douleur musculaire.

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

Dans des circonstances exceptionnelles au cours desquelles l'administration prolongée d'acide fusidique est nécessaire, pour le traitement d'infection sévères, par exemple, l'administration concomitante de Simvastatin Sandoz et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

L'utilisation combinée de simvastatine à des doses supérieures à 20 mg par jour avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem doit être évitée. Chez les patients atteints de HFho, l'utilisation combinée de simvastatine à des doses supérieures à 40 mg par jour avec du lomitapide doit être évitée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Les patients prenant d'autres médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, en concomitance avec la simvastatine – notamment à des doses élevées de simvastatine – peuvent présenter un risque accru de myopathie. Lorsque la simvastatine est administrée en concomitance avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents qui augmentent environ 2 à 5 fois l'aire sous la courbe), un ajustement posologique pourra s'avérer nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par ex., le diltiazem), une dose maximale de 20 mg de simvastatine est recommandée (voir rubrique 4.2).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (ex. : l'elbasvir et le grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la 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 en concomitance 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 la HMG-CoA réductase et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), ces deux substances étant susceptibles d'induire une myopathie lorsqu'elles sont administrées en monothérapie.

Au cours d'un essai clinique (suivi médian : 3,9 ans) menés auprès de patients à haut risque de développer une maladie cardiovasculaire, dont les taux de LDL-cholestérol sont bien contrôlés et qui ont été traités avec 40 mg de simvastatine par jour – avec ou sans ézétimibe 10 mg – aucun avantage supplémentaire sur les événements cardiovasculaires n'a été observé avec l'ajout de doses hypolipémiantes (≥ 1 g par jour) de niacine (acide nicotinique). C'est pourquoi les médecins envisageant d'administrer un traitement combiné par la simvastatine et la niacine ou des produits contenant de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) doivent évaluer soigneusement les bénéfices et risques potentiels ; ils doivent également surveiller attentivement leurs patients afin de détecter tout signe et symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires, en particulier au cours des premiers mois de traitement et lors de toute augmentation de dose de l'un de ces médicaments.

De plus, dans cet essai clinique, l'incidence de myopathie était environ de 0,24% chez les patients chinois prenant un traitement par simvastatine 40 mg ou un traitement par ézétimibe/simvastatine 10/40 mg, par rapport à 1,24% chez les patients chinois prenant un traitement par simvastatine 40 mg ou un traitement par ézétimibe/simvastatine 10/40 mg, en concomitance avec de l'acide nicotinique 2 000 mg à libération modifiée et du laropirant

40 mg. La population asiatique examinée dans le cadre de cet essai clinique étant essentiellement d'origine chinoise, et étant donné que l'incidence de myopathie était plus importante chez les patients chinois que chez les patients non chinois, l'administration concomitante de simvastatine et de doses hypolipémiantes (≥ 1 g par jour) de niacine (acide nicotinique) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.

L'acipimox est structurellement apparenté à la niacine. Bien que l'acipimox n'ait pas été étudié, le risque d'effets toxiques musculaires peut être similaire à lorsque la niacine est utilisée.

Daptomycine

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

Effets hépatiques

Dans les études cliniques, des augmentations persistantes des transaminases sériques (jusqu'à > 3 x la LSN) se sont produites chez quelques patients adultes qui recevaient de la simvastatine. Lorsqu'on a interrompu ou arrêté l'administration de simvastatine chez ces patients, les taux de transaminases ont en général diminué lentement pour revenir aux niveaux préthérapeutiques.

Il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant le début du traitement, et ensuite lorsque cela s'indique d'un point de vue clinique. Les patients chez lesquels la dose est portée à 80 mg doivent subir un test supplémentaire avant la titration de la dose, 3 mois après l'augmentation de la dose à 80 mg, et ensuite périodiquement (par ex., tous les 6 mois) pendant la première année de traitement. Il faut prêter une attention particulière aux patients chez lesquels les taux sériques de transaminases augmentent et, chez ces patients, les mesures doivent être répétées rapidement et puis plus fréquemment par la suite. Si les taux de transaminases présentent des signes de progression, en particulier s'ils atteignent 3 fois la LSN et qu'ils persistent, la simvastatine doit être arrêtée. Il convient de noter que l'ALT peut émaner du muscle ; dès lors, une augmentation de l'ALT avec la CK peut indiquer une myopathie (voir rubrique « Myopathie/Rhabdomyolyse » plus haut).

Après la commercialisation du produit, de rares cas d'insuffisance hépatique fatale ou non fatale ont été signalés chez des patients prenant des statines, y compris la simvastatine.

En cas de lésion hépatique grave, accompagnée de symptômes cliniques et/ou d'une hyperbilirubinémie ou d'une jaunisse, pendant un traitement par simvastatine, le traitement doit être immédiatement arrêté. Si l'on ne trouve pas d'autre étiologie, le traitement par simvastatine ne devra pas être repris.

Le produit doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment de grandes quantités d'alcool.

Comme c'est le cas avec les autres hypolipémiants, des augmentations modérées (< 3 x la LSN) des transaminases sériques ont été rapportées après un traitement par simvastatine. Ces modifications sont apparues peu après l'initiation du traitement par simvastatine, ont souvent été transitoires, ne se sont pas accompagnées de symptômes et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Diabète sucré

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

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, y compris la simvastatine, en particulier lors de traitement prolongé (voir rubrique 4.8). Les symptômes caractéristiques peuvent comporter une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si on soupçonne qu'un patient a développé une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être arrêté.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la simvastatine chez des patients âgés de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans une étude clinique contrôlée menée chez des garçons adolescents au stade II et plus de Tanner et chez des jeunes filles qui se trouvaient au moins un an après la ménarche. Les patients traités par simvastatine ont présenté un profil d'effets indésirables similaire d'une manière générale à celui des patients traités par placebo. **Des doses supérieures à 40 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.** Dans cette étude contrôlée limitée, il n'y a pas eu d'effet détectable sur la croissance ou la maturation sexuelle des garçons ou des filles adolescents, ni aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les jeunes filles (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1). Les adolescentes doivent recevoir un conseil concernant les méthodes contraceptives appropriées lorsqu'elles sont sous traitement par simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.6). Chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées pendant des périodes de traitement de plus de 48 semaines et les effets à long terme sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle ne sont pas connus. La simvastatine n'a pas été étudiée chez des patients de moins de 10 ans, ni chez des enfants prépubertaires et des jeunes filles avant la ménarche.

Excipients

Ce produit contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience totale en lactase ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Consulter les informations de prescription de tous les autres médicaments administrés en concomitance pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec la simvastatine et/ou les modifications potentielles des enzymes 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 les médicaments hypolipémiants qui peuvent induire une myopathie en monothérapie

Le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse, est augmenté lors d'administration concomitante avec des fibrates. En outre, il se produit avec le gemfibrozil une interaction pharmacocinétique qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de simvastatine (voir ci-dessous *Interactions pharmacocinétiques* et les rubriques 4.3 et 4.4). Lorsqu'on administre simultanément de la simvastatine et du fénofibrate, rien n'indique que le risque de myopathie soit plus élevé que la somme des risques individuels associés aux médicaments. On ne dispose pas de données

de pharmacovigilance et des données pharmacocinétiques adéquates pour les autres fibrates. De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés au traitement combiné par la simvastatine et la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations pour la prescription des agents qui interagissent sont résumées au tableau ci-dessous (des détails complémentaires sont fournis dans le texte ; voir également les rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Interactions médicamenteuses associées à une augmentation du risque de myopathie/rhabdomyolyse

Agents qui interagissent	Recommandations pour la prescription
<i>Inhibiteurs puissants du CYP3A4, par ex. :</i> Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex., le nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indiqués avec la simvastatine
Autres fibrates (sauf fénofibrate)	Ne pas dépasser 10 mg de simvastatine par jour
Acide fusidique	Non recommandé lors de la prise de simvastatine
Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g par jour)	Patients asiatiques : déconseillé avec simvastatine
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprévir	Ne pas dépasser 20 mg de simvastatine par jour
Lomitapide	Chez les patients atteints de HFho, ne pas dépasser 40 mg de simvastatine par jour.
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	Éviter le jus de pamplemousse lors de la prise de simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine

Interactions impliquant des inhibiteurs du CYP3A4

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse en augmentant la concentration d'activité inhibitrice sur la HMG-CoA réductase dans le plasma pendant le traitement par simvastatine. Ces inhibiteurs sont notamment l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex., le 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'administration en association avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex., le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée, ainsi que lorsque la simvastatine est administrée en concomitance avec du gemfibrozil, de la ciclosporine ou du danazol (voir rubrique 4.3). Si l'on ne peut pas éviter un traitement à base d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents qui augmentent environ 5 fois l'aire sous la courbe ou plus), le traitement par simvastatine devra être suspendu pendant la durée du traitement, et l'utilisation d'une autre statine devra être envisagée. La prudence est de rigueur lorsqu'on combine la simvastatine à certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, le vérapamil ou le diltiazem (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Fluconazole

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

Ciclosporine

Le risque de myopathie/rhabdomyolyse augmente en cas d'administration concomitante de ciclosporine et de simvastatine ; dès lors, l'utilisation concomitante de ciclosporine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Bien que le mécanisme ne soit pas entièrement élucidé, on a montré que la ciclosporine augmente l'AUC des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'augmentation de l'AUC pour la simvastatine acide est probablement due en partie à une inhibition du CYP3A4 et/ou d'OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozil

Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide d'un facteur de 1,9, probablement en raison de l'inhibition de la voie de la glucuroconjugaison et/ou d'OATP1B1 (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'administration concomitante de gemfibrozil est contre-indiquée.

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.

L'administration concomitante de cette association peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des deux agents.

Si un traitement systémique par acide fusidique systémique est requis, le traitement par simvastatine devra être suspendu pendant la durée du traitement par acide fusidique. **Voir aussi rubrique 4.4.**

Amiodarone

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas d'administration concomitante d'amiodarone et de simvastatine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique, des cas de myopathie ont été rapportés chez 6% des patients recevant 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone.

Par conséquent, chez les patients traités simultanément par amiodarone, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Antagonistes du calcium

- *Vérapamil*

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est accru en cas d'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 ; cet effet résulte probablement en partie de l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients recevant un traitement concomitant à base de vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

- *Diltiazem*

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

- *Amlodipine*

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

Lomitapide

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut être accru par une administration concomitante de lomitapide avec de la simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.4). Par conséquent, chez les patients atteints de HFho, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg par jour chez les patients recevant une médication concomitante avec du lomitapide en concomitance.

Ticagrelor

L'administration concomitante du ticagrelor et de la simvastatine augmente la C_{max} de 81% et l'ASC de 56% pour la simvastatine et la C_{max} de 64% et l'ASC de 52% pour la simvastatine acide, avec certaines augmentations individuelles d'un facteur de 2 à 3.

L'administration concomitante du ticagrelor et de doses de simvastatine supérieures à 40 mg par jour peut entraîner des réactions indésirables dues à la simvastatine, il convient de les prendre en compte par rapport aux éventuels bénéfices. Il n'y a aucun effet de la simvastatine sur les taux plasmatiques du ticagrelor. L'administration concomitante du ticagrelor et de doses de simvastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

Les patients prenant d'autres médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en concomitance avec la simvastatine – notamment à des doses élevées de simvastatine – peuvent présenter un risque accru de myopathie (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1

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

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

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris ceux contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la 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 au traitement combiné par la simvastatine et la niacine (acide nicotinique) administrée à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante d'une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée et de simvastatine 20 mg a entraîné une élévation modeste de l'ASC de la simvastatine, de la simvastatine acide ainsi que de la C_{\max} des concentrations plasmatiques de simvastatine acide.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La consommation simultanée de grandes quantités (plus d'un litre par jour) de jus de pamplemousse 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 s'est également traduite par une multiplication par 1,9 de l'exposition. La consommation de jus de pamplemousse doit dès lors être évitée pendant un traitement par simvastatine.

Colchicine

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Un suivi clinique étroit est recommandé chez les patients prenant cette association médicamenteuse.

Daptomycine

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

Rifampicine

Comme la rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4, l'efficacité de la simvastatine peut être réduite chez les patients suivant un traitement prolongé par la rifampicine (p. ex. traitement de la tuberculose). Dans une étude de pharmacocinétique menée chez des volontaires normaux, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) pour la simvastatine acide était réduite de 93% en cas d'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 influencer les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4.

Anticoagulants oraux

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, 20 à 40 mg par jour de simvastatine ont induit une modeste potentialisation de l'effet des anticoagulants coumariniques : le temps de prothrombine, exprimé sous la forme du rapport normalisé international (INR), est respectivement passé d'une valeur initiale de 1,7 à 1,8 chez les volontaires sains, et de 2,6 à 3,4 chez les patients. On a rapporté de très rares cas d'INR élevé.

Chez les patients prenant un anticoagulant coumarinique, le temps de prothrombine doit être déterminé avant d'initier le traitement par simvastatine et suffisamment souvent en début de traitement pour s'assurer qu'il n'y a pas d'altération significative du temps de prothrombine. Dès qu'un temps de prothrombine stable a été documenté, il peut être contrôlé aux mêmes intervalles que ceux habituellement recommandés pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être répétée si la dose de simvastatine est modifiée ou si la simvastatine est arrêtée. Un traitement par simvastatine n'a pas été associé à des hémorragies ni à 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 Contre-indications).

La sécurité n'a pas été établie chez les femmes enceintes. On n'a pas réalisé d'études cliniques contrôlées avec la simvastatine chez des femmes enceintes. On a rapporté de rares cas d'anomalies congénitales après exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Cependant, dans une analyse portant sur environ 200 grossesses suivies de manière prospective, exposées pendant le premier trimestre à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales a été comparable à celle observée dans la population générale. Ce nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une multiplication par 2,5 ou plus des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien que rien n'indique que l'incidence des anomalies congénitales observées chez les descendants de patientes prenant de la simvastatine ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, un 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, habituellement, l'interruption de l'administration des médicaments hypolipémiants pendant la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, la simvastatine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui sont enceintes, qui essaient d'être enceintes ou qui pensent être enceintes. Le traitement par simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'on ait déterminé que la femme n'est pas enceinte. (Voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du potentiel de réactions indésirables graves, les femmes qui prennent de la simvastatine ne doivent pas allaiter leur bébé (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

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

La simvastatine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lorsqu'on conduit des véhicules ou qu'on utilise des machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés dans de rares cas dans les expériences acquises après la commercialisation.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables suivants, qui ont été rapportés pendant les études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché du produit, sont classées sur la base d'une évaluation de leur incidence dans les grandes études cliniques à long terme contre placebo, notamment les études HPS et 4S portant respectivement sur 20536 et 4444 patients (voir rubrique 5.1). Pour l'étude HPS, on a uniquement enregistré les effets indésirables graves ainsi que les myalgies, les augmentations des transaminases sériques et de la CK.

Pour l'étude 4S, on a enregistré tous les effets indésirables mentionnés ci-dessous. Si les taux d'incidence observés sous simvastatine étaient inférieurs ou similaires à ceux observés avec le placebo dans ces études, et s'il y avait des événements similaires présentant une relation causale raisonnable rapportés spontanément, ces événements indésirables sont classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (voir rubrique 5.1) portant sur 20536 patients traités par 40 mg par jour de simvastatine (n=10269) ou par placebo (n=10267), les profils de sécurité ont été comparables entre les patients traités par 40 mg de simvastatine et ceux traités par placebo pendant les 5 ans en moyenne de l'étude. Les taux d'arrêts de traitement pour effets indésirables ont été comparables (4,8% chez les patients traités par 40 mg de simvastatine et 5,1% chez les patients traités par placebo). L'incidence de la myopathie a été < 0,1% chez les patients traités par 40 mg de simvastatine. Une augmentation des transaminases (> 3 x la LSN, confirmée par un second dosage) s'est produite chez 0,21% (n = 21) des patients traités par 40 mg de simvastatine contre 0,09% (n = 9) des patients traités par placebo.

Les fréquences des effets indésirables sont classées de la manière suivante :

Très fréquent (> 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare : anémie
Affection du système immunitaire	Très rare : anaphylaxie
Affections psychiatriques	Très rare : insomnie Fréquence indéterminée : dépression
Affections du système nerveux	Rare : céphalées, paresthésie, vertiges, neuropathie périphérique Très rare : altération de la mémoire*
Affections oculaires	Rare : vision floue, troubles visuels [#]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : maladie interstitielle pulmonaire (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Rare : constipation, douleur abdominale, flatulences, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Rare : hépatite/jaunisse Très rare : insuffisance hépatique (issue fatale et non)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare : éruptions cutanées, prurit, alopecie Très rare : éruptions lichénoïdes induites par le médicament [#]
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rare : myopathie** (dont myosite), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), myalgie, crampes musculaires Très rare : rupture musculaire [#] Fréquence indéterminée : tendinopathie, parfois aggravée d'une rupture du tendon,

	myopathie nécrosante auto-immune (IMNM)*** (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, syndrome d'hypersensibilité***
Investigations	Rare : augmentation des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyltranspeptidase) (voir rubrique 4.4 : « Effets hépatiques »), phosphatase alcaline élevée et augmentation des taux sériques de CK (voir rubrique 4.4)****

* Suite à la commercialisation du produit, de rares cas d'altération des fonctions cognitives (par ex. : perte de mémoire, inattention, amnésie, altération de la mémoire, confusion) associées à l'administration de statines (y compris de la simvastatine), ont été rapportés. Ces cas n'étaient généralement pas graves et étaient réversibles avec l'arrêt du traitement par statine, avec des délais variables jusqu'à l'apparition des symptômes (de 1 jour à plusieurs années) et jusqu'à leur disparition (en moyenne 3 semaines).

** Dans le cadre d'un essai clinique, les patients qui prenaient 80 mg de simvastatine par jour ont plus souvent présenté une myopathie que les patients qui prenaient 20 mg de simvastatine par jour (respectivement 1,0% contre 0,02%) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

*** De très rares cas de myopathie nécrosante immuno-médiée (MNIM), une myopathie auto-immune, ont été rapportés pendant ou après un traitement par certaines statines. La MNIM est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et un taux sérique élevé de créatine kinase, qui persistent malgré l'interruption du traitement par statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.4).

**** Un syndrome d'hypersensibilité apparente a été rapporté dans de rares cas. Cette hypersensibilité s'est manifestée sous différentes formes : œdème de Quincke, syndrome apparenté au lupus, pseudo-polyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vasculite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, rougeurs, dyspnée et malaise.

***** Des augmentations de l'HbA1c et des taux sériques de glucose à jeun ont été rapportées avec la prise de statines, y compris la simvastatine.

Expérience après commercialisation du produit

D'autres réactions indésirables ont été rapportées lors de l'utilisation après commercialisation de l'ézétimibe/simvastatine ou lors d'études cliniques ou de l'utilisation après commercialisation de simvastatine.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été signalés avec la prise de certaines statines :

- troubles du sommeil, y compris des cauchemars ;
- 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/m², taux de triglycérides augmenté, antécédents d'hypertension).

Population pédiatrique

Dans le cadre d'une étude de 48 semaines, menée auprès d'enfants et d'adolescents (garçons au stade II de Tanner ou plus, et filles réglées depuis au moins un an), âgés de 10 à 17 ans et présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil d'innocuité et de tolérance du groupe traité par simvastatine était généralement similaire à celui du groupe traité par placebo. On ignore les effets à long terme sur les plans physique et intellectuel, ainsi que sur la maturation sexuelle. On ne dispose pas, à ce jour, de données suffisantes après un an de traitement (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

4.9. Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés à ce jour ; la dose maximale ingérée a été de 3,6 g. Tous les patients se sont rétablis sans séquelles. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Dans ce cas, il faut prendre des mesures symptomatiques et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modifiant les lipides, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
 Code ATC : C10A A01

Mécanisme d'action

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

Il a été montré que la simvastatine réduit aussi bien des taux normaux que des taux élevés de LDL-C. Une LDL se forme à partir d'une protéine de très faible densité (VLDL) et est principalement catabolisée par le biais des récepteurs des LDL à haute affinité.

Le mécanisme de l'effet réducteur des LDL de la simvastatine peut comporter à la fois une réduction du VLDL-cholestérol (VLDL-C) et une induction du récepteur des LDL, avec pour conséquence une diminution de la production et une augmentation du catabolisme du LDL-C. L'apolipoprotéine B diminue aussi de manière substantielle pendant un traitement par simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-C et réduit les TG plasmatiques. Du fait de ces modifications, le rapport C total/HDL-C et le rapport LDL-C/HDL-C diminuent.

Efficacité et sécurité cliniques

Risque élevé de coronaropathie ou coronaropathie existante

La Heart Protection Study (HPS) a évalué les effets d'un traitement par simvastatine chez 20536 patients (âgés de 40 à 80 ans) avec ou sans hyperlipidémie et avec coronaropathie, autre maladie artérielle occlusive ou diabète. Dans cette étude, 10269 patients ont été traités par 40 mg/jour de simvastatine et 10267, par un placebo pendant une durée moyenne de 5 ans. Initialement, 6793 patients (33%) avaient des taux de LDL-C inférieurs à 116 mg/dl, 5063 patients (25%) avaient des taux compris entre 116 mg/dl et 135 mg/dl, et 8680 patients (42%) avaient des taux supérieurs à 135 mg/dl.

Comparé au placebo, le traitement par 40 mg par jour de simvastatine a significativement réduit le risque de mortalité de toute cause (1328 [12,9%] pour les patients traités par simvastatine contre 1507 [14,7%] pour ceux qui ont reçu le placebo ; $p = 0,0003$), grâce à une diminution de 18% de la mortalité coronarienne (587 [5,7%] contre 707 [6,9%] ; $p = 0,0005$; réduction du risque absolu : 1,2%). La diminution des décès non vasculaires n'a pas atteint le niveau de signification statistique.

La simvastatine a également diminué le risque d'événements coronariens majeurs (un critère d'évaluation composite constitué des IDM non fatals ou des décès par coronaropathie) de 27% ($p < 0,0001$). La simvastatine a réduit la nécessité de procédures de revascularisation coronarienne (notamment pontage coronarien ou angioplastie percutanée transluminale coronarienne) et de procédures de revascularisation périphérique et d'autre revascularisation non coronarienne de respectivement 30% ($p < 0,0001$) et 16% ($p = 0,006$). La simvastatine a réduit le risque d'AVC de 25% ($p < 0,0001$), grâce à une diminution de 30% des AVC ischémiques ($p < 0,0001$). En outre, dans le sous-groupe des patients diabétiques, la simvastatine a réduit le risque de développer des complications macrovasculaires, notamment des procédures de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), des amputations des membres inférieurs ou des ulcères des jambes, de 21% ($p = 0,0293$).

La réduction proportionnelle du taux d'événements a été similaire dans chaque sous-groupe de patients étudié, y compris les patients sans coronaropathie mais atteints d'une affection cérébrovasculaire ou d'une maladie artérielle périphérique, les hommes et les femmes, ceux qui étaient âgés de plus ou de moins de 70 ans au moment de l'inclusion dans l'étude, en présence ou en l'absence d'hypertension, et notamment les patients qui, au moment de l'inclusion, présentaient un taux de LDL-cholestérol inférieur à 3,0 mmol/l.

La Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) a évalué l'effet d'un traitement par simvastatine sur la mortalité totale chez 4444 patients présentant une coronaropathie et un taux initial de cholestérol

total de 212 à 309 mg/dl (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo, des patients angoreux ou précédemment victimes d'un infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les soins standard et soit 20 à 40 mg par jour de simvastatine (n = 2221), soit un placebo (n = 2223) pendant une période médiane de 5,4 ans. La simvastatine a réduit le risque de décès de 30% (réduction du risque absolu : 3,3%). Le risque de coronaropathie a été réduit de 42% (réduction du risque absolu : 3,5%). La simvastatine a également réduit de 34% le risque d'événements coronariens majeurs (décès par coronaropathie et IDM silencieux non fatal). En outre, la simvastatine a significativement réduit de 28% le risque d'événements cérébrovasculaires fatals et non fatals (AVC et attaques ischémiques transitoires). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne la mortalité non cardiovasculaire.

L'étude SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) a évalué l'effet du traitement par simvastatine – en fonction de la dose administrée ; soit 80 mg ou 20 mg – sur les événements vasculaires majeurs (EVM : maladie coronarienne fatale, IDM non fatal, intervention de revascularisation coronarienne, accident vasculaire cérébral fatal ou non, intervention de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (suivi médian de 6 à 7 ans).

Aucune différence significative en ce qui concerne l'incidence des EVM n'a été observée entre les 2 groupes ; Simvastatin 20 mg (n = 1553 ; 25,7%) contre Simvastatin 80 mg (n = 1477 ; 24,5%) ; RR : 0,94 ; IC à 95% : 0,88 à 1,01. La différence absolue, sur toute la durée de l'étude, pour le cholestérol LDL dans les deux groupes, était de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Les profils d'innocuité étaient similaires dans les deux groupes, sauf en ce qui concerne l'incidence de la myopathie qui était d'environ 1,0% chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et de 0,02% chez les patients n'en recevant que 20 mg. Environ la moitié de ces cas de myopathie se sont produits pendant la première année de traitement. Au cours des années de traitement suivantes, l'incidence de la myopathie était d'environ 0,1%.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée

Dans les études qui ont comparé l'efficacité et la sécurité de 10, 20, 40 et 80 mg par jour de simvastatine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, les réductions moyennes du LDL-C ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47%. Dans les études menées chez des patients atteints d'hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 et 80 mg de simvastatine, les réductions médianes des triglycérides ont été respectivement de 28% et 33% (placebo : 2%), et les augmentations moyennes du HDL-C, de respectivement 13 et 16% (placebo : 3%).

Population pédiatrique

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

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

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

Après 24 semaines de traitement par simvastatine (avec des doses augmentant de 10, 20 et jusqu'à 40 mg par jour à intervalles de 8 semaines), simvastatin a diminué le LDL-C moyen de 36,8% (placebo : augmentation de 1,1% par rapport à la valeur initiale), l'Apo B de 32,4% (placebo : 0,5%) et les taux moyens de TG de 7,9% (placebo : 3,2%), et a augmenté les taux moyens de HDL-C de 8,3% (placebo : 3,6%). Les bénéfices à long terme de simvastatin sur les événements cardiovasculaires chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ne sont pas connus. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme d'un traitement par simvastatine au cours de l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La simvastatine est une lactone inactive qui est facilement hydrolysée *in vivo* pour former le bêta-hydroxyacide correspondant, un inhibiteur puissant de la HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a principalement lieu dans le foie ; la vitesse d'hydrolyse dans le plasma humain est très lente.

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

Absorption

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit un important effet de premier passage hépatique. L'extraction dans le foie dépend de l'irrigation sanguine hépatique.

Le foie est le principal site d'action de la forme active. La disponibilité du bêta-hydroxyacide dans la circulation systémique après une dose orale de simvastatine s'est avérée être inférieure à 5% de la dose. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après l'administration de la simvastatine. La prise simultanée d'aliments n'influence pas l'absorption.

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de simvastatine a montré qu'après administration répétée, il ne se produisait pas d'accumulation du médicament.

Distribution

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

Élimination

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

La simvastatine est rapidement absorbée dans les hépatocytes par le transporteur OATP1B1. La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP.

Populations spéciales

Polymorphisme SLCO1B1

Les porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1, c.521T>C, ont une activité plus faible d'OATP1B1. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, l'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 qui ont le génotype le plus fréquent (TT). L'allèle C présente une fréquence de 18% dans la population européenne. Chez les patients avec polymorphisme SLCO1B1, il existe un

risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (cf. rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des études animales conventionnelles de pharmacodynamie, toxicité en administration répétée, génotoxicité et carcinogénicité, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux que l'on peut attendre compte tenu du mécanisme pharmacologique.

Aux doses maximales tolérées, tant chez le rat que chez le lapin, la simvastatine n'a pas induit de malformations fœtales et n'a pas eu d'effets sur la fertilité, la fonction reproductive ou le développement néonatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé de 80 mg :

Amidon prégélatinisé
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Butylhydroxyanisole (E320)
Acide ascorbique (E 300)
Acide citrique monohydraté (E330)
Stéarate de magnésium

Noyau du comprimé de 20 mg / 40 mg :

Amidon prégélatinisé
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Butylhydroxyanisole (E320)
Acide citrique monohydraté (E330)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Talc
Dioxyde de titane (E171)

en outre, pour Simvastatin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés sécables

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

en outre, pour Simvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés sécables

Oxyde de fer rouge (E172)

en outre, pour Simvastatin Sandoz 80 mg comprimés pelliculés sécables

Carmin d'indigo, sel d'aluminium (E132)
Laque de jaune de quinoléine (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes

20 mg, 40 mg et 80 mg

3 ans

Piluliers

20 mg, 40 mg et 80 mg

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette:

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pilulier :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg, 40 mg, 80 mg

Plaquette (Al/PVC)

Présentations : 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 50 x 1, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Pilulier en polyéthylène avec bouchon à visser

Présentations : 10, 20, 28, 30, 40, 50, 100 et 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Simvastatin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés (Plaquette) : BE237246

Simvastatin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés (Pilulier) : BE237237

Simvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés (Plaquette) : BE237282

Simvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés (Pilulier) : BE237273

Simvastatin Sandoz 80 mg comprimés pelliculés (Plaquette) : BE270995

Simvastatin Sandoz 80 mg comprimés pelliculés (Pilulier) : BE271004

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

Date de première autorisation :
20 mg & 40 mg : 17/06/2002
80 mg : 07/02/2005

Date de renouvellement de l'autorisation : 29/07/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 07/2020