ANSM - Mis à jour le : 03/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SIMVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Simvastatine..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémies

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

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

Prévention cardiovasculaire

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 5 à 80 mg/jour de simvastatine administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque le bénéfice clinique

attendu est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Hypercholestérolémies

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

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

Prévention cardiovasculaire

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de simvastatine est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés

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

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

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Patient âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins 1 an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg en une prise par jour, à prendre le soir. Un régime hypocholestérolémiant standard doit être instauré chez les enfants et adolescents avant de commencer le traitement par simvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

La posologie recommandée varie de 10 à 40 mg/jour ; la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. Les doses doivent être adaptées en tenant compte de l'objectif thérapeutique préconisé dans les recommandations de traitement pédiatrique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les ajustements posologiques doivent être effectués à des intervalles de 4 semaines ou plus.

L'expérience de la simvastatine chez les enfants pré-pubères est limitée.

Mode d'administration

Voie orale. SIMVASTATINE BIOGARAN peut être administré le soir, en une prise unique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques ;
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entrainant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (par 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) ;
- chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide à des doses de SIMVASTATINE BIOGARAN supérieures à 40 mg (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 atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase (par exemple des taux plasmatiques

élevés de simvastatine et de simvastatine acide), pouvant être dû en partie à des médicaments qui interagissent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (voir rubrique 4.5).

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

Dans une étude clinique réalisée chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, traités par simvastatine 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence des myopathies a été d'environ 1 % chez les patients recevant 80 mg/jour de simvastatine par rapport à 0,02% chez les patients recevant 20 mg/jour de simvastatine. Environ la moitié de ces atteintes musculaires ont été observées pendant la première année de traitement. L'incidence d'atteinte musculaire observée chaque année suivante a été environ de 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

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

Fonction réduite des protéines de transport

Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple avec la ciclosporine) ou survenir chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T > C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T > C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine acide et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique.

Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT).

Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2). S'il est connu, le génotype correspondant à la présence de l'allèle C devrait être considéré dans l'évaluation du bénéfice/risque du patient avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine et les doses élevées devraient être évitées chez les porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène, une fois le génotype établi, n'exclut pas la survenue d'une myopathie.

Dosage de la créatine phosphokinase

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

Avant le traitement

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

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

- patients âgés (> 65 ans) ;
- population féminine ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie non contrôlée ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate ;
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5 x 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 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute

autre raison, le traitement doit être arrêté.

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

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

Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients dont la posologie a été augmentée à 80 mg de simvastatine (voir rubrique 5.1). Des analyses régulières des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier les atteintes musculaires infra-cliniques. Cependant, il n'est pas certain que ce type de suivi puisse prévenir les atteintes musculaires.

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

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

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

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

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le 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 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement.

L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

L'utilisation de la simvastatine avec le gemfibrozil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). A cause du risque accru d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients prenant de la simvastatine avec d'autres fibrates, excepté le fénofibrate (voir rubriques 4.2 et 4.5). En cas de prescription de fénofibrate avec la simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments pris séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

La simvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, ni dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesse, douleur ou fragilité musculaire. Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement d'infections graves, la co-administration de simvastatine et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

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

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

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprévir) peut entrainer une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée; cependant, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubrique 4.5).

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

Lors d'une étude clinique (suivi médian 3,9 ans) comportant 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 10 mg d'ézétimibe, il n'y a eu aucun bénéfice supplémentaire sur les effets cardiovasculaires en ajoutant de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (> 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'association de la simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (? 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine (acide nicotinique) doit être soigneusement évalué par le prescripteur. Les signes et symptômes de douleurs musculaires, de sensibilité ou faiblesse musculaires devront être étroitement surveillés, particulièrement pendant les premiers mois de traitement, et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

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

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 entrainer une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'ils sont administrés seuls. Un arrêt temporaire de la 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).

Myasthénie

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 BIOGARAN doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Effets hépatiques

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, le traitement devra être interrompu. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles, par conséquent une augmentation des ALAT et des CK peut être le signe d'une atteinte musculaire (voir ci-dessus « Myopathies/Rhabdomyolyse »).

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

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

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

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas constituer un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Pneumopathie interstitielle

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine chez les patients âgés de 10 ans à 17 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été étudiées dans un essai clinique contrôlé chez des garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et chez des filles réglées depuis au moins un an.

Les effets indésirables des patients traités par simvastatine ont été généralement similaires à ceux recevant un placebo. Des doses supérieures à 40 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Dans cette étude contrôlée, aucun effet sur la croissance ou la maturation sexuelle n'a été observé chez les adolescents garçons ou filles, ni aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les filles (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1). Des méthodes contraceptives adaptées doivent être conseillées aux adolescentes traitées par simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine n'ont pas été étudiées pour une durée de traitement supérieure à 48 semaines, et les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel ou de maturation sexuelle sont inconnus.

La simvastatine n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 10 ans, ni chez les enfants pré-pubères, ni chez les filles avant l'apparition des premières règles.

Excipients

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

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

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

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit de tous les autres médicaments co-administrés 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 hypolipidémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls.

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci?dessous « Interactions pharmacocinétiques » et rubriques 4.3 et 4.4). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament.

Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates. En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (? 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

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

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

Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, tels que :	
Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéases du VIH (tels que nelfinavir) Bocéprévir	Contre-indication avec la simvastatine.

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

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine

Interactions impliquant les inhibiteurs du CYP3A4

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que 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'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que 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 le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.3). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée). L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil ou diltiazem doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Fluconazole

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

Ciclosporine

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine 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, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou de la protéine de transport OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozil

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

Acide fusidique

Le risque de myopathie y compris une rhabdomyolyse peut être augmenté en cas de co? administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. La co?administration de cette association peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments. Si un traitement par l'acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par la simvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également la rubrique 4.4.

Amiodarone

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

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

Inhibiteurs calciques

- Vérapamil

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 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 dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

- Diltiazem

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

- Amlodipine

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

Lomitapide

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

Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4

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

Inhibiteurs 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 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)

En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (? 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire ont été observés. Dans une étude pharmacocinétique, lorsqu'une dose de 20 mg de simvastatine est associée à une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée, il est observé une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine, de la simvastatine acide et de la C_{max} de la simvastatine acide plasmatique.

Ticagrélor

L'administration concomitante du ticagrélor avec la simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et elle a augmenté de 64 % la C_{max} de la simvastatine acide et de 52 % son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas. L'administration concomitante de 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.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus d'1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 mL de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Colchicine

Des cas d'atteintes musculaires et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez 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

La rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par ex. traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) de la simvastatine acide a été diminuée de 93 % avec l'administration concomitante de rifampicine

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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

Anticoagulants oraux

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à 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 ? à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant de la simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par la simvastatine peut réduire les taux f?taux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, SIMVASTATINE BIOGARAN ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par la simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi 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 maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant SIMVASTATINE BIOGARAN ne doivent 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

SIMVASTATINE BIOGARAN n'a aucun effet ou 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 que des étourdissements ont été rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20 536 patients) et 4S (4 444 patients) (voir rubrique 5.1). Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés.

Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (voir rubrique 5.1) incluant 20 536 patients traités par 40 mg de simvastatine/jour (n = 10 269) ou recevant un placebo (n = 10 267), les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8 % chez les patients sous 40 mg de simvastatine/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été < 0,1 % chez les patients traités par 40 mg de simvastatine/jour. Une élévation des transaminases (> 3 x LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par 40 mg de simvastatine/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100), rare (? 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.
Indéterminée : dépression.

Affections du système nerveux

Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.
Très rare : perte de mémoire.
Fréquence indéterminée : myasthénie.

Affections oculaires

Rare : vision floue, troubles visuels.
Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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 ou non fatale.

Affections de la peau et du tissu sous?cutané

Rare : rash, prurit, alopécie.

Très rare : éruptions lichénoïdes induites par le médicament.

Affections musculo?squelettiques et systémiques

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

*Dans une étude clinique, des cas de myopathies sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de simvastatine, par rapport aux patients traités par une dose de 20 mg/jour (1,0 % vs 0,2 %, respectivement) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Très rare : rupture musculaire.

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

**De très rares cas de myopathie nécrosante 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 persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la 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.

Indéterminée : dysfonctionnement 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??dème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations

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

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

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

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

- troubles du sommeil dont cauchemars ;
- troubles sexuels ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun ? 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Population pédiatrique

Dans une étude à 48 semaines réalisée chez des enfants et des adolescents (garçons au stade II de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins 1 an) âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil de sécurité d'emploi et de tolérance du groupe traité par simvastatine a généralement été comparable à celui du groupe recevant le placebo. Les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel ou la maturation sexuelle sont inconnus. Les données disponibles actuellement après un an de traitement sont insuffisantes (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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10AA01.

Mécanisme d'action

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

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (cholestérol?VLDL) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL?cholestérol et une augmentation de son

catabolisme.

L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL?cholestérol/HDL?cholestérol.

Efficacité et sécurité clinique

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante

Dans l'étude HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par 40 mg de simvastatine/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6.793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5.063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8.680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par 40 mg de simvastatine/jour, comparé à un placebo, a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1 328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1 507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7% (587 patients) versus 6,9% (707 patients) ; $p = 0,0005$ soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. La simvastatine a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). La simvastatine a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes.

La simvastatine a réduit de 25% ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, la simvastatine a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de cholestérol-LDL inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par la simvastatine sur la mortalité totale a été évalué chez 4 444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par 20-40 mg de simvastatine/jour ($n = 2 221$) soit par un placebo ($n = 2 223$) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. La simvastatine a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, la simvastatine a 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 accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence

statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par 80 mg de simvastatine comparé à un traitement par 20 mg de simvastatine (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement ; 20 mg de simvastatine (n = 1 553; 25,7 %) vs 80 mg de simvastatine (n = 1 477; 24,5 %) RR 0,94 = % ; IC à 95 = % : 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 ± 0,01 mmol/L. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par 80 mg de simvastatine et de 0,02 % pour les patients traités par 20 mg de simvastatine. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée

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

Population pédiatrique

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, 175 patients (99 garçons au stade II de la classification de Tanner et 76 filles réglées depuis au moins un an), âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ont été randomisés sous simvastatine ou placebo pendant 24 semaines (étude de référence). Les critères d'inclusion dans cette étude étaient un taux basal de LDL-cholestérol compris entre 160 mg/dL et 400 mg/dL ainsi qu'au moins un parent présentant un taux de LDL-cholestérol supérieur à 189 mg/dL. La posologie de simvastatine (une prise quotidienne le soir) était de 10 mg pendant les huit premières semaines, de 20 mg pendant les huit semaines suivantes, et de 40 mg ensuite. Au cours d'une extension de 24 semaines, 144 patients ont poursuivi le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo.

La simvastatine a significativement réduit les concentrations plasmatiques de LDL?cholestérol, des TG et de l'ApoB. Les résultats de l'extension à 48 semaines ont été comparables à ceux de l'étude de base.

Après 24 semaines de traitement, le taux moyen du LDL?cholestérol a été de 124,9 mg/dL (intervalle de 64,0 à 289,0 mg/dL) dans le groupe simvastatine 40 mg, contre 207,8 mg/dL (intervalles de 128,0 à 334,0 mg/dL) dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement par la simvastatine (à posologies croissantes de 10, 20 et 40 mg/jour à intervalles de 8 semaines), la simvastatine a diminué la concentration moyenne du LDL?cholestérol de 36,8 % (placebo: augmentation de 1,1 % par rapport à la valeur initiale), la concentration médiane de l'ApoB de 32,4 % (placebo: 0,5 %) et celle des TG de 7,9 % (placebo : 3,2 %) et a augmenté la concentration moyenne du HDL?cholestérol de 8,3 % (placebo: 3,6 %).

Les bénéfices à long terme de la simvastatine sur les événements cardio-vasculaires chez les enfants atteints d'HFHe ne sont pas connus.

La sécurité d'emploi et l'efficacité à 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 du traitement par la simvastatine administré dans l'enfance pour diminuer la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées chez l'adulte. Il n'y a pas de données de pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant et l'adolescent.

Absorption

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta?hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

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

Distribution

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

Elimination

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

La simvastatine acide est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1B1.

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

Populations particulières

Polymorphisme SLCO1B1

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C est

présent chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, pouvant entraîner une augmentation du risque 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 f?tale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, butylhydroxyanisole (E320), stéarate de magnésium, talc.

Pelliculage : hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 et 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 et 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).

100, 250, 300 et 500 comprimés en flacon (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 377 697 1 6: 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 698 8 4: 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 699 4 5: 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 700 2 6: 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 701 9 4: 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 702 5 5: 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 703 1 6: 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 704 8 4: 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 705 4 5: 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 570 284 7 3: 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 570 285 3 4: 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 706 0 6: 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 707 7 4: 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 708 3 5: 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 710 8 5: 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 711 4 6: 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 712 0 7: 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 713 7 5: 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 377 714 3 6: 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).

- 34009 377 716 6 5: 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 570 287 6 3: 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 570 288 2 4: 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en sachet (Aluminium).
- 34009 570 289 9 2: 100 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 570 290 7 4: 250 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 570 291 3 5: 300 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 570 293 6 4: 500 comprimés en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.