



INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR,S.A.



Simvastatin VIR 10mg film-coated tablets/comprimés pelliculés

1- 8 Le résumé des caractéristiques du produit

RESUME DE CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DU PRODUIT

SIMVASTATIN VIR 10, 20 y 40MG comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SIMVASTATIN VIR 10 mg film-coated tablets comprimé pelliculé

SIMVASTATIN VIR 20 mg film-coated tablets comprimé pelliculé

SIMVASTATIN VIR 40 mg film-coated tablets comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SIMVASTATIN VIR 10 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé contient 10mg de simvastatine et 65,730 mg de Lactose hydratée

SIMVASTATIN VIR 20 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé contient 20mg de simvastatine et 131,460 mg de Lactose hydratée

SIMVASTATIN VIR 40 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé contient 40mg de simvastatine et 262,920 mg de Lactose hydratée

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés de SIMVASTATIN VIR 10mg sont rainurés d'une couleur rosacée, ovales et biconvexes. La rainure n'est que pour pouvoir fractionner le comprimé mais non pour diviser en doses égales.

Les comprimés de SIMVASTATIN VIR 20mg sont d'une couleur rosacée, ovales et biconvexes.

Les comprimés de SIMVASTATIN VIR 40mg sont d'une couleur rosacée, ovales et biconvexes.

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 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 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

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires.

Hypercholestérolémies

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par SIMVASTATIN VIR. 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 SIMVASTATIN VIR est de 40 mg/jour administré le soir ou 80 mg/jour réparti en 3 doses, deux doses de 20mg et une dose de 40mg le soir. SIMVASTATIN VIR doit être utilisée en complément d'autres traitements hypolipidémiants, par exemple aphérèse des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de SIMVASTATIN VIR 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

SIMVASTATIN VIR 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 SIMVASTATIN VIR en association avec la ciclosporine, des fibrates autres que le gemfibrozil (sauf le fénofibrate) ou doses hypolipémiants (≥ 1 g/jour) de niacine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone ou vérapamil en association avec la simvastatine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients insuffisants rénaux

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.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la SIMVASTATIN VIR n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents, il n'est pas donc recommandé son utilisation pédiatrique.

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 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone) (voir rubriques 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 (CK) 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 myoglobininurie 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.

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose. 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.

Détermination de la créatinine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 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 CK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- Patients âgés (> 70 ans)
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée
- Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté
- Abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibraté ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CK 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 CK. 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 CK 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.

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

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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil et la ciclosporine. (Voir rubrique 4.2).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'amiodarone, de vérapamil, d'autres fibrates, ou doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) avec doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Il y a aussi un risque léger lors de l'utilisation de simvastatine 80mg avec de diltiazem.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par d'itraconazole, de kétoconazole, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. En plus, l'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4: ciclosporine, 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.

Chez les patients recevant de médication concomitante avec de ciclosporine, de gemfibrozil ou de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine, la dose de simvastatine doit être supérieure à 10mg/jour. On doit éviter l'utilisation concomitante de la simvastatine avec le gemfibrozil sauf que son bénéfice potentiel soit supérieur au risque. Les bénéfices de l'utilisation combinée de la simvastatine 10 mg/jour avec d'autres fibrates (sauf le fénofibrate) niacine ou ciclosporine, doivent être mesurés face aux risques potentiels de ces combinaisons. (Voir rubrique 4.2 et 4.5)

Il faut faire attention lors de l'utilisation du fénofibrate avec de la simvastatine, étant donné que tous les deux peuvent causer de la myopathie lors de son administration tous seuls.

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 au moins que le bénéfice clinique soit supérieur à l'augmentation du risque de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.5).

La simvastatine ne doit pas être co-administrée avec l'acide fusidique ou pendant les 7 jours après l'interruption du traitement. Chez les patients chez lesquels l'utilisation d'acide fusidique par voie 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 des cas mortels) chez des patients recevant cette association ont été rapportés (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.

Effets hépatiques

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si 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.

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

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

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.

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.

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 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.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Très rarement on a été notifié des cas de myopathie nécrosante immuno-médiée (MNIM) pendant ou après le traitement avec certaines statines. La myopathie nécrosante immuno-médiée est caractérisée par une faiblesse musculaire persistante et une élévation de la Créatine Kinase qui persistent malgré l'interruption du traitement avec de la statine.

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

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

Interactions pharmacocinétiques

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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH et la néfazodone. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

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

Ciclosporine

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec la simvastatine ; notamment à doses élevées (voir rubriques 4.2 et 4.4). La dose de simvastatine ne doit donc dépasser les 10mg/jour chez les patients recevant de médication concomitante avec de la ciclosporine. 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.

Gemfibrozil

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

Amiodarone et Vérapamil

Une analyse des études cliniques a démontré que l'administration concomitante de simvastatine et de vérapamil augmente le 1% le risque d'atteinte musculaire (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.

L'analyse des études cliniques montrent que le risque d'atteinte musculaire et de myopathie monte le 1% lors de l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg. 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 ou l'amiodarone, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour sauf que le bénéfice clinique soit supérieur au risque survenu de souffrir une myopathie et une rhabdomyolyse.

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). Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse n'est pas accru lors de l'utilisation concomitante de diltiazem avec 40 mg de simvastatine. 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 40 mg/jour, sauf que le bénéfice clinique soit supérieur au risque survenu de souffrir une myopathie et une rhabdomyolyse.

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.

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.

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.

Le risque d'atteinte musculaire incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et d'une statine. La co-administration de cette combinaison peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. Si le traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par la simvastatine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir la rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

SIMVASTATIN VIR 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 SIMVASTATIN VIR ou à un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation $\geq$ à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant SIMVASTATIN VIR 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 SIMVASTATIN VIR peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments 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, SIMVASTATIN VIR ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par SIMVASTATIN VIR 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).

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 SIMVASTATIN VIR ne doivent pas allaiter (voir rubrique 4.3).

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

SIMVASTATIN VIR n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire ou 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 CK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (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 traités par 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 ($\geq$ 1/100; < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1.000; < 1/100), rare ($\geq$ 1/10.000; < 1/1.000), très rare (< 1/10.000) y compris des cas isolés.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare: anémie.

Affections du système nerveux

Rare: céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.

Affections gastro-intestinales

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

Affections hépatobiliaires

Rare: hépatite/ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: rash, prurit, alopecie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare: myopathie, rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4), myalgies, crampes musculaires.

Fréquence inconnue : Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4),

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare: asthénie.

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

D'autres Effets indésirables :

Altérations du sommeil, en incluant des cauchemars

Perte de la mémoire

Dysfonctionnement sexuel

Diabète: la fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, l'IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$, triglycérides élevés, antécédents d'hypertension artérielle).

Examens complémentaires

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

Il est important de notifier les soupçons d'effets indésirables au médicament après son autorisation. Ceci permet un contrôle permanent de la relation bénéfice/risque du médicament. On suggère aux professionnels sanitaires de notifier les soupçons de réactions indésirables à travers le système de pharmacovigilance de son pays.

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 : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

Code ATC : C10AA01.

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 simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le Cholestérol-HDL et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/cholestérol-HDL et cholestérol-LDL/cholestérol-HDL.

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, 10269 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.

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 %).

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.

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 %.

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 une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heures. En moyenne, seuls 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

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

OATP1B1.

Populations particulières

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydrate, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé de maïs, butylhydroxyanisol (E320), acide ascorbique, acide citrique, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), citrate de triéthyle, dioxyde de titane (E171) et povidone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec au-dessous de 25° C dans l'emballage original. Protéger de la lumière"

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

SIMVASTATIN VIR 10 mg, comprimé pelliculé. Boîtes de 28 comprimés dans blister PVC/Al

SIMVASTATIN VIR 20 mg, comprimé pelliculé. Boîtes de 28 comprimés dans blister PVC/Al

SIMVASTATIN VIR 40 mg, comprimé pelliculé. Boîtes de 28 comprimés dans blister PVC/Al

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

INDUSTRIA QUÍMICA Y FARMACÉUTICA VIR, S.A.

C/ Laguna, 66-68-70, Polígono Industrial URTINSA II

28923 Alcorcón (Madrid)

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

(En Espagne)

SIMVASTATIN VIR 10 mg, comprimé pelliculé : 65.191

SIMVASTATIN VIR 20 mg, comprimé pelliculé : 65.193

SIMVASTATIN VIR 40 mg, comprimé pelliculé : 65.192

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

(En Espagne)

SIMVASTATIN VIR 10 mg, comprimé pelliculé : Mai 2003

SIMVASTATIN VIR 20 mg, comprimé pelliculé : Mai 2003

SIMVASTATIN VIR 40 mg, comprimé pelliculé : Mai 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2018.