

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-SIMVASTATIN**

Comprimés de simvastatine

Comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg, destinés à la voie orale

USP

Régulateur du métabolisme des lipides

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 30 avril 2010

Date de révision :  
Le 20 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279407

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Effets sur les muscles</a>	08/2023
---	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Cas particuliers .....	18
7.1.1 Grossesse.....	18
7.1.2 Allaitement .....	18
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>19</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	20
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants	21
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	21
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	21
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>23</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	24
9.4 Interactions médicament-médicament .....	24
<b>Agents qui interagissent avec la simvastatine</b> .....	<b>33</b>
<b>Amlodipine</b> .....	<b>33</b>
<b>Acide fusidique</b> .....	<b>34</b>
<b>Niacine (≥ 1 g/jour)</b> .....	<b>34</b>
<b>Lomitapide</b> .....	<b>34</b>
<b>Daptomycine</b> .....	<b>34</b>
<b>Jus de pamplemousse</b> .....	<b>34</b>

9.5	Interactions médicament-aliments.....	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>35</b>
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	36
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>39</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>39</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>40</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>40</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>41</b>
14.1	Essais cliniques, par indication.....	41
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	53
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>54</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>54</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>60</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>		<b>61</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TEVA-SIMVASTATIN (simvastatine) est indiqué chez les adultes comme traitement d'appoint à un régime alimentaire pour :

- réduire le risque de mortalité générale, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire ischémique chez les patients présentant un risque élevé d'événements coronariens (en raison d'une maladie coronarienne ou d'une autre maladie artérielle occlusive concomitantes ou, chez les patients de plus de 40 ans, d'un diagnostic de diabète), quels que soient leurs taux de lipides;
- ralentir la progression de l'athérosclérose coronarienne et réduire le nombre de lésions nouvelles et d'occlusions nouvelles complètes chez les patients hypercholestérolémiques qui sont atteints de maladie coronarienne;
- réduire les taux de cholestérol total (CT) et de cholestérol-LDL (C-LDL), d'apolipoprotéine B (apo B) et de triglycérides (Tg) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (type IIa)<sup>†</sup> ou d'hyperlipidémie mixte (type IIb).

#### 1.1 Enfants

##### Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

- Enfants de 10 à < 18 ans

TEVA-SIMVASTATIN est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire pour abaisser les taux de cholestérol total, de C-LDL, de triglycérides et d'apolipoprotéine B chez les adolescents et les adolescentes (ayant eu leurs premières règles depuis au moins un an) de 10 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFh<sup>†</sup>) (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

- Enfants de < 10 ans

L'innocuité et l'efficacité de la simvastatine n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les moins de 10 ans.

---

† Trouble du métabolisme des lipides caractérisé par un taux élevé de cholestérol sérique associé à un taux de triglycérides normal (type IIa) ou élevé (type IIb). Fredrickson, D.S., Levy, R.I. et Lees, R.S., « Fat transport in lipoproteins – An integrated approach to mechanisms and disorders », N Engl J Med, 1967;276:148-156.

## 1.2 Personnes âgées

Après examen des données soumises à Santé Canada, TEVA-SIMVASTATIN a été autorisé pour toutes les indications dans cette population de patients; l'innocuité et l'efficacité de cet agent ne sont pas différentes chez ces patients et chez le reste de la population (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

La simvastatine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants de ce produit. Pour connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hépatopathie active ou augmentation persistante inexpliquée des transaminases hépatiques.
- Femmes enceintes et femmes qui allaitent.
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Administration concomitante de gemfibrozil, de cyclosporine ou de danazol (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Avant de recevoir TEVA-SIMVASTATIN, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, régime qui devra se poursuivre durant le traitement. Au besoin, un programme de réduction pondérale et d'exercices physiques doit être établi.

Avant d'amorcer un traitement par la simvastatine, on doit d'abord exclure les causes secondaires à l'origine de la hausse des taux plasmatiques de lipides. Un bilan lipidique doit également être effectué.

Après avoir établi que la hausse de la lipidémie est primitive et non secondaire à une affection sous-jacente — comme un diabète mal maîtrisé, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une hépatopathie ou une dysprotéïnémie —, on devrait idéalement s'assurer que

l'augmentation du cholestérol sérique total résulte d'une hausse du C-LDL avant d'envisager un traitement par la simvastatine.

La posologie habituelle est de 5 mg/jour à 40 mg/jour.

En raison du risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse — en particulier durant la première année de traitement —, l'administration d'une dose de TEVA-SIMVASTATIN de 80 mg/jour est déconseillée (voir [Effets sur les muscles](#)). La dose quotidienne de 80 mg devrait donc être réservée aux patients qui reçoivent cette posologie depuis longtemps sans présenter de signe de toxicité musculaire, ou aux patients qui présentent un risque élevé de complications cardiovasculaires et ne tolèrent aucune autre statine, et chez lesquels les bienfaits prévus surpassent les risques. Dans les autres cas, il convient d'envisager l'une ou l'autre des stratégies thérapeutiques suivantes :

- Dans le cas des patients pour lesquels la dose de 40 mg ne permet pas d'atteindre la valeur cible de C-LDL, la simvastatine doit être remplacée par un autre agent comportant un risque de toxicité musculaire moins élevé.
- Dans le cas des patients qui tolèrent la dose de 80 mg/jour et qui doivent recevoir un médicament contre-indiqué en raison d'interaction médicamenteuse ou qui est associé à une augmentation des taux de simvastatine, celle-ci doit être remplacée par une autre statine moins susceptible d'interagir avec d'autres médicaments.

#### **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique**

- Prévention de la maladie cardiovasculaire chez les patients présentant un risque élevé d'événements coronariens, avec ou sans hyperlipidémie, en raison d'une coronaropathie (CP) ou d'une autre artériopathie occlusive préexistantes, ou qui ont plus de 40 ans et qui ont reçu un diagnostic de diabète.

La dose de départ recommandée chez ces patients est de 40 mg/jour, en une seule prise en soirée. La pharmacothérapie peut être amorcée en même temps que le régime alimentaire et l'activité physique.

- Ralentissement de la progression de l'athérosclérose coronarienne et réduction du nombre de nouvelles lésions et de nouvelles occlusions totales complètes chez les patients hypercholestérolémiques qui souffrent de coronaropathie.

La posologie recommandée chez ces patients est de 5 à 40 mg/jour, administrée généralement en une seule dose durant la soirée.

- Hyperlipidémie

La dose initiale recommandée est de 10 mg/jour en une seule dose au coucher. Les patients qui ont besoin d'une réduction plus importante du C-LDL (de plus de 45 %) peuvent amorcer le traitement à la dose de 40 mg par jour, en une seule prise, dans la soirée. Les patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée peuvent recevoir une dose initiale de 5 mg de simvastatine. Si un ajustement posologique est nécessaire, il être effectué en suivant les directives ci-dessus.

- Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFho)

La dose de TEVA-SIMVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients atteints d'HFho qui prennent du lomitapide en concomitance. Toutefois, dans le cas de ceux qui, avant de commencer à recevoir du lomitapide, prenaient 80 mg de simvastatine par jour depuis au moins un an sans présenter de signe de toxicité musculaire, la dose de simvastatine administrée concomitamment avec le lomitapide pourra aller jusqu'à 40 mg/jour (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Posologie chez les enfants (de 10 à < 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La dose de départ habituelle recommandée est de 10 mg un fois par jour durant la soirée. La posologie recommandée est de 10 à 40 mg/jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. La dose doit être personnalisée en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

- Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées. Toutefois, dans une étude clinique menée chez des patients âgés recevant 80 mg de simvastatine par jour, le risque de myopathie était plus élevé chez les 65 ans ou plus que chez les moins de 65 ans (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [Effets sur les muscles](#)). L'administration de doses élevées nécessaires chez certains patients souffrant d'hypercholestérolémie grave est associée à une augmentation des taux plasmatiques de simvastatine. La prudence est donc de mise chez les patients atteints d'hypercholestérolémie grave qui sont âgés ou qui reçoivent un inhibiteur du cytochrome P<sub>450</sub> en concomitance (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Insuffisance rénale

Étant donné que TEVA-SIMVASTATIN ne subit pas d'excrétion rénale importante, il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Toutefois, la prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou qui reçoivent un inhibiteur du cytochrome P<sub>450</sub> en même temps que TEVA-SIMVASTATIN (voir [Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Chez ces patients, le traitement par TEVA-SIMVASTATIN doit être amorcé à la dose de 5 mg/jour et le patient doit être suivi de près. L'administration de

doses supérieures à 10 mg/jour doit être mûrement réfléchi et, si on juge cette posologie nécessaire, il faut mettre le traitement en route prudemment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Insuffisance hépatique

TEVA-SIMVASTATIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hépatopathie active pouvant comprendre une hausse persistante et inexpliquée des transaminases hépatiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- Interruption du traitement

L'administration de TEVA-SIMVASTATIN doit être interrompue immédiatement chez toute patiente qui devient enceinte pendant le traitement et celle-ci doit être informée des effets potentiellement nuisibles pour le fœtus.

Le traitement par TEVA-SIMVASTATIN devrait également être interrompu en cas d'hypersensibilité soupçonnée.

Le traitement doit être interrompu si les taux de transaminases tendent à augmenter, et plus particulièrement s'ils dépassent de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale et que cette hausse se maintient.

Une hépatopathie évolutive ou une hausse persistante et inexpliquée des transaminases constituent une contre-indication à l'emploi de TEVA-SIMVASTATIN; si une telle manifestation survient au cours du traitement, on doit interrompre l'administration du médicament.

L'apparition de lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère pendant le traitement par TEVA-SIMVASTATIN commande une interruption rapide de ce dernier. Si aucune autre cause n'est trouvée, le patient ne devra plus reprendre TEVA-SIMVASTATIN.

Le traitement par TEVA-SIMVASTATIN doit être interrompu en cas de hausse marquée des taux de créatinine kinase (CK) ou de diagnostic ou de présomption de myopathie.

L'administration de TEVA-SIMVASTATIN doit être interrompue temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie, ou encore qui présente un facteur de risque le prédisposant à la rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves ou convulsions non maîtrisées).

L'administration de TEVA-SIMVASTATIN doit être suspendue temporairement chez les patients qui prennent de la daptomycine, en particulier chez ceux qui ont des facteurs de prédisposition à la myopathie ou à la rhabdomyolyse (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le traitement par TEVA-SIMVASTATIN devrait être interrompu temporairement, c'est-à-dire pendant quelques jours, avant une chirurgie lourde non urgente, ou encore lorsqu'une affection grave survient ou qu'une intervention chirurgicale d'urgence doit avoir lieu.

#### 4.4 Administration

TEVA-SIMVASTATIN se prend par voie orale. Il peut être administré en une seule dose, avec le repas du soir.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre un comprimé, il doit le prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante; il ne doit prendre alors que la dose prescrite au moment indiqué. Il ne faut pas prendre une double dose de TEVA-SIMVASTATIN.

### 5 SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Quelques cas de surdosage ont été signalés, mais aucun patient n'a présenté de symptômes spécifiques et tous ont récupéré sans séquelle.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	Acide ascorbique, acide citrique monohydraté, amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, hydroxyanisole butylé, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

TEVA-SIMVASTATIN à 5 mg : comprimés pelliculés en forme de bouclier couleur chamois portant les inscriptions **N** d'un côté et **5** de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de haute densité

blancs contenant 100 comprimés chacun, ainsi qu'en boîtes de 30 comprimés en plaquettes thermoformées.

TEVA-SIMVASTATIN à 10 mg : comprimés pelliculés en forme de bouclier couleur pêche portant les inscriptions **N** d'un côté et **10** de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de haute densité blancs contenant 100 ou 500 comprimés chacun, ainsi qu'en boîtes de plaquettes thermoformées contenant 30 comprimés en doses unitaires.

TEVA-SIMVASTATIN à 20 mg : comprimés pelliculés en forme de bouclier couleur brun clair portant les inscriptions **N** d'un côté et **20** de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de haute densité blancs contenant 100 comprimés chacun, ainsi qu'en boîtes de plaquettes thermoformées contenant 30 comprimés en doses unitaires.

TEVA-SIMVASTATIN à 40 mg : comprimés pelliculés rouge brique en forme de bouclier portant les inscriptions **N** d'un côté et **40** de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de haute densité blancs contenant 100 comprimés chacun, ainsi qu'en boîtes de plaquettes thermoformées contenant 30 comprimés en doses unitaires.

TEVA-SIMVASTATIN à 80 mg : comprimés pelliculés rouge brique en forme de capsule portant les inscriptions **N** d'un côté et **80** de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de haute densité blancs contenant 100 comprimés chacun, ainsi qu'en boîtes de plaquettes thermoformées contenant 30 comprimés en doses unitaires.

### **Enrobage des comprimés**

TEVA-SIMVASTATIN à 5 mg : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et polysorbate 80.

TEVA-SIMVASTATIN à 10 mg : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylèneglycol et triacétate de glycérol/triacétine.

TEVA-SIMVASTATIN à 20 mg : dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80 et triacétate de glycérol/triacétine.

TEVA-SIMVASTATIN à 40 mg et à 80 mg : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et polysorbate 80.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le patient doit être avisé d'informer les autres médecins de l'usage antérieur de TEVA-SIMVASTATIN ou d'autres hypolipidémiants.

On n'a pas encore établi dans quelle mesure la morbidité ou la mortalité cardiovasculaires et la mortalité globale sont influencées par la modification du taux de lipoprotéines et la réduction du cholestérol sérique induites par la simvastatine administrée en prévention primaire.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir [Carcinogénicité](#)

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

« TEVA-SIMVASTATIN n'a qu'une influence négligeable, voire nulle, sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Des étourdissements ont toutefois été signalés après la commercialisation du produit. Les patients qui ont des étourdissements pendant le traitement par doivent éviter de prendre le volant ou de faire fonctionner des machines. »

### **Système endocrinien et métabolisme**

Les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase perturbent la synthèse du cholestérol et pourraient donc, en théorie, amoindrir la production de stéroïdes par les glandes surrénales ou les gonades. Les essais cliniques sur la simvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase laissent penser que ces agents ne réduisent pas les concentrations plasmatiques de cortisol, qu'ils ne modifient pas la réserve surrénalienne et ne réduisent pas non plus la concentration plasmatique basale de testostérone. Toutefois, les effets des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase sur la fertilité des hommes n'ont pas encore été évalués chez un nombre suffisant de patients. Qui plus est, on ignore les effets de la simvastatine sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique des femmes préménopausées, si tant est qu'il en existe.

Les patients sous simvastatine qui présentent des signes cliniques manifestes de dysfonction endocrinienne doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée. Il faut en outre être prudent lorsqu'on administre un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase ou tout autre hypocholestérolémiant à des patients qui prennent un autre médicament susceptible de diminuer les taux de stéroïdes endogènes tel que la spironolactone ou la cimétidine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Des augmentations du taux sérique d'HbA1c et de la glycémie à jeun ont été signalées avec les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Chez certains patients présentant un risque élevé de diabète, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état diabétique. Les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur la faible augmentation du risque; il est néanmoins recommandé de surveiller périodiquement ces patients.

Effets sur les taux d'ubiquinone (CoQ<sub>10</sub>) : Une importante diminution des taux plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> a été observée chez les patients traités par la simvastatine ou par d'autres statines. On ne connaît cependant pas encore la portée clinique d'un déficit potentiellement prolongé en CoQ<sub>10</sub>, induit par les statines.

Effets sur la lipoprotéine (a) : Chez certains patients, les bienfaits d'une diminution des taux de C-total et de C-LDL peuvent être partiellement amoindris par une augmentation concomitante de la lipoprotéine (a) [Lp(a)]. La recherche s'efforce actuellement de mieux comprendre la portée de ces variations du taux de Lp(a), mais d'ici à ce qu'on en sache davantage, on recommande de suivre si possible les taux sériques de Lp(a) chez les patients sous simvastatine.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Une augmentation marquée et persistante des transaminases sériques (dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale) a été observée chez 1 % des adultes traités par la simvastatine lors des essais cliniques (voir [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). En règle générale cependant, les transaminases sont lentement retournées aux valeurs initiales une fois le traitement interrompu. Ces augmentations n'étaient pas associées à un ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. Aucun patient n'a présenté d'hypersensibilité. Les résultats des épreuves de la fonction hépatique de certains de ces patients étaient déjà anormaux avant le traitement par la simvastatine. D'autres, et parfois les mêmes, consommaient des quantités considérables d'alcool.

Le nombre de patients de l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)) chez qui les transaminases ont plus d'une fois dépassé de 3 fois la limite supérieure de la normale n'était pas tellement différent dans le groupe de traitement et le groupe témoin (14 patients [0,7 %] contre 12 [0,6 %]). Par contre, durant la première année de l'étude (mais non après), un nombre beaucoup plus important de patients ont présenté une augmentation isolée de la SGPT (ALT) > 3 fois la limite supérieure de la normale dans le groupe ayant reçu la simvastatine (20 patients contre 8,  $p = 0,023$ ). L'augmentation des transaminases a imposé l'interruption du traitement chez 8 patients recevant la simvastatine ( $n = 2221$ ) et chez 5 patients du groupe témoin ( $n = 2223$ ). Parmi les 1986 patients présentant des résultats normaux de l'exploration hépatique au début de l'étude et ayant reçu la simvastatine, seuls 8 (0,4 %) ont connu une augmentation des transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale ou ont dû quitter l'étude en raison d'une hausse des enzymes hépatiques au cours des 5,4 années (recul médian) qu'elle a duré. Tous les patients ont reçu une dose initiale de 20 mg de simvastatine, mais en cours de route, la posologie a été portée à 40 mg chez 37 % d'entre eux.

Six mois après le début de deux études contrôlées menées auprès de 1105 patients, la fréquence d'augmentation persistante des transaminases hépatiques attribuable au traitement a été de 0,7 % avec la dose de 40 mg et de 1,8 % avec la dose de 80 mg.

Dans l'étude HPS (*Heart Protection Study*) (voir [Coronaropathie](#)) au cours de laquelle 20 536 patients ont été répartis au hasard pour recevoir TEVA-SIMVASTATIN à raison de 40 mg par jour ou un placebo, une élévation du taux des transaminases (> 3 fois la limite supérieure de la normale lors de mesures répétées) a été observée à une fréquence de 0,21 % (n = 21) chez les patients traités avec TEVA-SIMVASTATIN et de 0,09 % (n = 9) chez les patients ayant reçu le placebo.

On recommande de procéder à des examens de la fonction hépatique chez tous les patients au début du traitement et par la suite lorsque cet examen est indiqué sur le plan clinique. Les patients dont la dose est augmentée à 80 mg devraient subir un examen supplémentaire de la fonction hépatique avant l'augmentation de la dose, 3 mois après cette augmentation et périodiquement par la suite (par exemple deux fois par année) au cours de la première année de traitement. Il faut porter une attention particulière aux patients qui présentent une augmentation des transaminases sériques, chez qui les mesures devront être répétées rapidement et plus souvent.

Signalons que l'ALAT peut provenir des muscles; par conséquent, une augmentation du taux d'ALAT et de créatinine kinase pourrait indiquer une myopathie.

De rares cas d'insuffisance hépatique, mortels ou non, ont été signalés après la commercialisation de la simvastatine chez les patients qui prenaient ce médicament, peu importe la dose.

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, TEVA-SIMVASTATIN doit être employé avec prudence chez les patients qui consomment beaucoup d'alcool et/ou qui ont des antécédents d'hépatopathie.

Des cas d'augmentation modérée (inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) des transaminases sériques ont été signalés avec la simvastatine (voir [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)), mais cet effet n'était pas spécifique de cet agent, car il a également été observé avec d'autres hypolipémiants du même type. L'augmentation des transaminases s'observe habituellement au cours des 3 premiers mois du traitement par la simvastatine; en règle générale, elle est passagère, n'entraîne pas de symptôme et ne commande pas l'arrêt du traitement.

### **Systeme immunitaire**

On a signalé de rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI), une forme de myopathie auto-immune associée à l'utilisation de statines. La MNMI se caractérise par :

- une faiblesse persistante des muscles proximaux et une élévation du taux de créatine kinase sérique qui persistent malgré l'interruption du traitement au moyen d'une statine;
- une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante sans inflammation importante;

- une amélioration de l'état du patient grâce à l'administration d'agents immunosuppresseurs;
- la présence d'anticorps anti-HMG Co-A réductase.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Lorsqu'un patient présentant une douleur thoracique reçoit un traitement par TEVA-SIMVASTATIN, le diagnostic différentiel doit comprendre la mesure des fractions cardiaques et non cardiaques des taux sériques de transaminases et de créatine-phosphokinase (CK). On recommande de mesurer périodiquement la CK chez les patients chez lesquels la dose atteint 80 mg.

### **Effets sur les muscles**

#### **Myasthénie grave/myasthénie oculaire**

Dans de rares cas, la prise de statines peut provoquer l'apparition d'une myasthénie grave ou d'une myasthénie oculaire ou aggraver l'état des patients qui en sont déjà atteints (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)); des cas de récurrence ont par ailleurs été signalés lors de l'administration de la même statine ou d'une statine différente. Il convient d'utiliser TEVA-SIMVASTATIN avec prudence chez les patients atteints de myasthénie grave ou de myasthénie oculaire et d'interrompre son administration en cas d'apparition de symptômes liés à ces affections ou d'aggravation des symptômes existants [Sec. 2.5 – Myasthénie grave].

**Myopathie/rhabdomyolyse :** On a signalé des effets indésirables sur les muscles squelettiques, comme la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse, chez des patients traités avec la simvastatine. De rares cas de rhabdomyolyse, accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie, ont été rapportés avec la simvastatine et les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase.

On doit soupçonner une myopathie, définie comme une douleur ou une faiblesse musculaire associée à une élévation de la créatine kinase dépassant dix fois la limite supérieure de la normale, chez les patients qui présentent une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaire ou une élévation marquée des taux de créatine kinase. Par conséquent, il faut informer tous les patients qui amorcent un traitement par la simvastatine ou qui ont obtenu une augmentation de leur dose du risque de myopathie et les aviser de signaler rapidement à leur médecin toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée, en particulier si de tels symptômes sont associés à des malaises généraux ou à de la fièvre. On devrait procéder au dosage périodique de la créatine kinase chez les patients qui amorcent un traitement par la simvastatine ou qui ont obtenu une augmentation de leur dose. On devrait procéder au dosage du taux de créatine kinase chez les patients qui présentent des signes ou symptômes évocateurs d'une myopathie.

Dans la plupart des cas, lorsque les patients interrompent le traitement sans tarder, les symptômes musculaires disparaissent et le taux de créatine kinase revient à la normale (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Cependant, rien ne garantit qu'une telle mesure préviendra la survenue d'une myopathie. La myopathie prend parfois la forme de rhabdomyolyse, avec ou sans insuffisance rénale secondaire à la myoglobinurie, et de rares cas de décès ont été signalés. Un taux plasmatique élevé d'inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase augmente le risque de myopathie (c'est-à-dire des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de la forme acide de la simvastatine), ce qui pourrait être en partie attribuable aux médicaments pouvant causer une interaction et interférer avec le métabolisme de la simvastatine ou les voies des transporteurs, ou les deux (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

**Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse :** On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-SIMVASTATIN, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, chez les patients qui présentent certains facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse parmi les suivants :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire observée avec un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase
- Utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine (acide nicotinique)
- Hypothyroïdie non maîtrisée
- Consommation excessive d'alcool
- Exercices physiques intenses
- Âge  $\geq$  65 ans
- Sexe féminin
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète accompagné de stéatose hépatique
- Interventions chirurgicales et traumatisme
- Constitution fragile
- Situations pouvant entraîner une élévation du taux plasmatique de l'ingrédient actif (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

Comme on l'observe avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est lié à la dose du médicament. Dans une base de données d'essais cliniques menés chez 41 413 patients traités avec la simvastatine dont 24 747 (environ 60 %) ont participé à des études dont la durée médiane du suivi était d'au moins 4 ans, la fréquence de la myopathie était d'environ 0,03 %, 0,08 % et 0,61 %, respectivement, dans les groupes ayant reçu les doses de 20, 40 et 80 mg par jour. Dans ces essais cliniques, les patients ont fait l'objet d'une surveillance attentive et certains médicaments causant une interaction médicamenteuse devraient être exclus.

Dans une étude clinique (SEARCH) au cours de laquelle 12 064 patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ont été traités par de la simvastatine à 80 mg/jour (durée moyenne du suivi de 6,7 ans), la fréquence de la myopathie était d'environ 1,0 %, comparativement à 0,02 % chez les patients recevant 20 mg/jour de simvastatine. Près de la moitié des cas de myopathie ont été observés pendant la première année de traitement.

Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est plus élevé chez les patients prenant 80 mg de simvastatine par jour que chez ceux qui suivent d'autres traitements à base de statines ayant des effets similaires sur la réduction du taux de C-LDL. Par conséquent, l'administration de 80 mg/jour de simvastatine est déconseillée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Parmi les patients ayant souffert de rhabdomyolyse durant le traitement par la simvastatine, plusieurs avaient des antécédents médicaux complexes. Certains d'entre eux, par exemple, présentaient une insuffisance rénale préexistante résultant généralement d'un diabète de longue date. Ces patients doivent être observés de près.

Dans une étude clinique, menée chez des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et traités avec de la simvastatine à 40 mg/jour (suivi médian de 3,9 ans), la fréquence de la myopathie était d'environ 0,05 % chez les patients d'origine autre que chinoise (n = 7367), comparativement à 0,24 % chez les patients d'origine chinoise (n = 5468). Bien que la seule population asiatique évaluée dans le cadre de cette étude clinique était d'origine chinoise, il faut user de prudence au moment de prescrire de la simvastatine à des patients asiatiques et n'utiliser que la plus faible dose requise.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsque les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase sont administrés conjointement avec des médicaments qui modifient leur métabolisme par l'isoforme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

**Le risque de myopathie/rhabdomyolyse augmente lorsque la simvastatine est administrée conjointement avec les médicaments suivants :**

### **Médicaments contre-indiqués**

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4, par exemple les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole), les antibiotiques (érythromycine, clarithromycine et télithromycine), les inhibiteurs de la protéase du VIH, les inhibiteurs de la protéase du VHC (bocéprévir, télaprévir), l'antidépresseur néfazodone (non commercialisé au Canada), et les médicaments contenant du cobicistat. Si un traitement à court terme au moyen d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne peut être évité, on doit alors cesser d'administrer la simvastatine durant le traitement par ces médicaments (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Gemfibrozil, cyclosporine ou danazol :** La prise concomitante de ces médicaments et de

simvastatine est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Autres médicaments :** Les fibrates autres que le gemfibrozil (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) ou le fénofibrate, l'amiodarone, les bloqueurs des canaux calciques (vérapamil, diltiazem et amlodipine), l'acide fusidique<sup>‡</sup>, la niacine, le lomitapide et le grazoprévir/elbasvir (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

**Daptomycine :** La daptomycine et les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase sont associés de manière indépendante à des effets sur les muscles squelettiques. Des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients recevant de la simvastatine en concomitance avec de la daptomycine.

### Fonction oculaire

Les essais cliniques de longue durée menés à ce jour n'indiquent pas que la simvastatine ait un effet secondaire sur le cristallin.

### Fonction rénale

Étant donné que l'excrétion rénale de TEVA-SIMVASTATIN est très faible, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (voir [Effet sur les muscles](#)).

L'administration de doses élevées de simvastatine requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave a été associée à des taux plasmatiques élevés de simvastatine.

### Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des substances essentielles au développement du fœtus (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). TEVA-SIMVASTATIN ne devrait être administré aux femmes en âge de procréer que dans les cas où le risque de devenir enceinte est hautement improbable et où les patientes ont été avisées des dangers potentiels. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'interruption temporaire d'un traitement régulateur du métabolisme lipidique durant la grossesse ne devrait normalement avoir que peu de répercussions sur les résultats d'un traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Grossesse](#).

- **Fécondité**

---

<sup>‡</sup> Non commercialisé au Canada.

Voir [Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

## Peau

Il semble que quelques cas d'éosinophilie et d'éruptions cutanées soient associés au traitement avec la simvastatine.

### 7.1 Cas particuliers

#### 7.1.1 Grossesse

**TEVA-SIMVASTATIN est contre-indiqué durant la grossesse (voir [Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).**

Étant donné qu'aucune étude clinique contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes, l'innocuité de la simvastatine durant la grossesse n'a pas été établie. Quelques rares cas d'anomalies congénitales consécutives à l'exposition du fœtus à un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase *in utero* ont été signalés, mais, selon une analyse du suivi prospectif d'environ 200 grossesses au cours desquelles le fœtus a, durant le premier trimestre, été exposé à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase de structure apparentée, il ressort que l'incidence d'anomalies congénitales observée dans ce cas particulier est comparable à celle qu'on observe dans la population générale. Ce nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation du risque d'anomalies congénitales  $\geq$  à 2,5 fois l'incidence de base.

Bien que rien ne prouve que l'incidence d'anomalies congénitales soit plus élevée chez les petits de patientes qui prennent de la simvastatine — ou un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase de structure apparentée — que dans la population générale, l'administration de simvastatine durant la grossesse peut réduire les taux de mévalonate chez le fœtus, intermédiaire servant de précurseur à la biosynthèse du cholestérol. De plus, l'athérosclérose étant une maladie chronique, l'interruption du traitement hypolipidémiant durant la grossesse ne devrait généralement avoir que peu d'effet sur les résultats à long terme du traitement de l'hypercholestérolémie primitive. Pour ces deux raisons donc, TEVA-SIMVASTATIN ne devrait pas être utilisé chez les femmes qui sont enceintes, qui essaient de le devenir ou qui pourraient l'être. L'administration de TEVA-SIMVASTATIN doit être interrompue durant toute la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la patiente n'est pas enceinte (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### 7.1.2 Allaitement

On ignore si la simvastatine ou ses métabolites se retrouvent dans le lait maternel. Cependant, comme c'est le cas de nombreux médicaments, en raison du risque de réactions défavorables graves chez le nourrisson, les patientes qui prennent TEVA-SIMVASTATIN ne devraient pas allaiter (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la simvastatine chez les patients de 10 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique contrôlée menée chez des adolescents et des adolescentes ayant eu leurs premières règles depuis au moins un an. Les patients traités au moyen de la simvastatine présentaient un profil d'effets indésirables généralement comparable à celui des patients recevant le placebo. **Les doses supérieures à 40 mg n'ont pas été évaluées dans cette population de patients.** Au cours de cette étude contrôlée limitée, on n'a observé aucun effet décelable sur la croissance ou sur la maturation sexuelle chez les adolescents et les adolescentes ni sur la durée du cycle menstruel chez les adolescentes (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#); [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants](#); [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit recommander aux adolescentes d'utiliser un mode de contraception approprié pendant leur traitement au moyen de la simvastatine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7.1.1 Grossesse](#)). La simvastatine n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 10 ans ni chez les adolescentes avant leurs premières règles.

### 7.1.4 Personnes âgées

D'après les essais cliniques contrôlés, il semble que l'efficacité de la simvastatine — que l'on juge à la réduction du CT et du C-LDL — soit comparable chez les personnes de plus de 65 ans et la population en général, et que la fréquence et la gravité des anomalies cliniques ou biochimiques ne sont pas plus élevées chez ces patients que chez les plus jeunes.

Les personnes âgées peuvent être plus susceptibles de présenter une myopathie (voir [Effets sur les muscles](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Menées auprès de plus de 2300 patients dont plus de 1200 ont été traités pendant 1 an et plus de 230 pendant 2 ans ou plus, les études sur la simvastatine montrent que cet agent est généralement bien toléré et que les effets défavorables sont habituellement légers et transitoires.

Augmentation persistante des transaminases sériques, myopathie/rhabdomyolyse accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie, myalgie et myopathie sont les effets indésirables les plus graves ayant été associés à l'emploi de la simvastatine (voir [Effets sur les muscles](#), [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Douleur abdominale, constipation, flatulence, asthénie et céphalée sont quant à eux les effets indésirables de fréquence  $\geq 1\%$  signalés le plus souvent

dans les essais cliniques, et susceptibles d'avoir été associés à la simvastatine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Lors des essais cliniques contrôlés effectués avant la commercialisation de cet agent, 1,0 % des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables attribuables à la simvastatine.

Le tableau suivant présente les effets indésirables possiblement ou assurément attribuables au traitement, survenus chez  $\geq 0,5$  % des 2361 patients ayant reçu de la simvastatine dans le cadre d'essais cliniques menés avant la commercialisation du produit.

**Tableau 2 – Effets indésirables lié au médicament\*, signalés chez  $\geq 0,5$  % des patients traités par la simvastatine**

	Simvastatine (n = 2361) %
<b>Appareil digestif</b>	
Douleurs abdominales	2,2
Régurgitation d'acide	0,5
Constipation	2,5
Dyspepsie	0,6
Diarrhée	0,8
Flatulence	2,0
Nausée	1,1
<b>Système nerveux</b>	
Céphalées	1,0
<b>Peau</b>	
Éruptions cutanées	0,7
<b>Effets divers</b>	
Asthénie	0,8

\* Considérés comme possiblement, probablement ou assurément liés au médicament, d'après l'évaluation des chercheurs.

Au cours de l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)) d'une durée médiane de 5,4 ans qui englobait 4444 patients recevant 20 à 40 mg par jour de simvastatine (n = 2221) ou un placebo (n = 2223), les profils d'innocuité et de tolérance ont été comparables dans les deux groupes.

**Ophthalmologie :** Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants**

Dans une étude réalisée auprès d'enfants de < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil d'innocuité et de tolérance observé dans le groupe traité par la simvastatine était généralement comparable à celui observé dans le groupe recevant le placebo (voir [7.1.3 Enfants](#); [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Résultats d'essais cliniques**

Des cas d'augmentation marquée et persistante des transaminases sériques (ALT, AST) ont été notés. Signalons que l'ALAT peut provenir des muscles; par conséquent, une augmentation du taux d'ALAT et de créatinine kinase pourrait indiquer une myopathie (voir [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [Effets sur les muscles](#)).

Environ 5,0 % des patients ont présenté une hausse de la créatine-phosphokinase (CPK) atteignant 3 fois ou plus la valeur normale. Cette élévation, observée une ou plusieurs fois, était attribuable à la fraction non cardiaque de la CPK. De rares cas de myopathie ont également été signalés (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées soit dans des essais cliniques non contrôlés, soit après la commercialisation du produit. On ignore toutefois s'il existe une relation de cause à effet entre l'administration de la simvastatine et ces effets.

#### **Troubles endocriniens**

Des augmentations du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec la simvastatine. Des cas de diabète ont été signalés avec l'utilisation de statines, y compris la simvastatine.

#### **Troubles oculaires**

Myasthénie oculaire

### **Troubles gastrointestinaux**

Vomissements

### **Troubles hématologiques**

Anémie

Leucopénie

Purpura

### **Troubles hépatiques / pancréatiques**

Hépatite

Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une greffe de foie et causé ou non la mort ont été signalés, peu importe la dose administrée.

Ictère

Pancréatite

### **Épreuves de laboratoire**

Augmentation de la phosphatase alcaline et de la  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase

Augmentation des taux d'HbA1c et de la glycémie sérique à jeun

### **Troubles musculosquelettiques**

Rhabdomyolyse

Crampes musculaires

Myalgie

Myasthénie grave

On a signalé de rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) associés à l'utilisation de statines (voir [Effets sur les muscles](#)).

### **Fonction neurologique**

Étourdissements

Paresthésie

### **Neuropathie périphérique**

Rares cas de neuropathie périphérique accompagnée de faiblesse musculaire ou de troubles sensoriels.

De rares cas d'atteinte cognitive (p. ex. perte de mémoire, tendance à oublier, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à la prise de la simvastatine ont été signalés après la commercialisation du produit, peu importe la dose. Ces troubles cognitifs ont été observés avec toutes les statines. En général, il s'agissait de troubles bénins et réversibles dès l'arrêt du traitement, avec des délais variables entre l'instauration du traitement et l'apparition des symptômes (entre 1 jour et plusieurs années), de même qu'entre l'arrêt du traitement et la disparition des symptômes (médiane de 3 semaines).

## **Troubles pulmonaires**

Maladie pulmonaire interstitielle

## **Troubles psychiatriques**

Dépression

Insomnie

## **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Dysfonction érectile

## **Sensibilité**

Un syndrome apparent d'hypersensibilité a également été signalé, rarement toutefois, qui comprenait certaines des caractéristiques suivantes :

- Anaphylaxie
- Œdème de Quincke
- Arthralgie
- Arthrite
- Dermatomyosite
- Dyspnée
- Éosinophilie
- Augmentation de la vitesse de sédimentation
- Fièvre
- Bouffées vasomotrices
- Syndrome lupique
- Malaises
- Photosensibilité
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Thrombocytopénie
- Urticaire
- Vasculite

## **Peau**

Alopécie

Érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens-Johnson

Lichen plan

Prurit

Éruptions cutanées

## **Autres effets**

Bien que les réactions suivantes n'aient pas été observées dans les essais cliniques sur la simvastatine, elles ont été signalées avec d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase : anorexie, hypospermie, gynécomastie, troubles psychiques (y compris anxiété) et troubles du sommeil, y compris cauchemars.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

## **Interactions médicamenteuses graves**

L'administration concomitante des médicaments suivants est contre-indiquée (voir les informations détaillées dans la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) :

- Gemfibrozil
- Cyclosporine
- Danazol

Est également contre-indiquée l'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que :

- Itraconazole
- Kétoconazole
- Posaconazole
- Voriconazole
- Inhibiteurs de la protéase du VIH
- Bocéprévir
- Télaprévir
- Érythromycine
- Clarithromycine
- Télithromycine
- Néfazodone
- Médicaments contenant du cobicistat

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer aux interactions potentielles avec des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Les médicaments ou les produits à base d'herbes médicinales qui inhibent certaines enzymes (p. ex. le CYP3A4) ou les voies de certains transporteurs (p. ex. l'OATP1B) peuvent entraîner une élévation des taux plasmatiques de la simvastatine et de la forme acide de la simvastatine, ce qui peut accroître le risque de myopathie/rhabdomyolyse.

Consultez les renseignements d'ordonnance de tous les médicaments utilisés en concomitance avec la simvastatine pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de leurs interactions potentielles avec la simvastatine ou quant à la possibilité qu'ils modifient l'activité de certaines enzymes ou les voies de certains transporteurs, et pour savoir si des ajustements posologiques peuvent être apportés.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

*Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont*

*l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.*

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	EC	Dans une étude clinique, une myopathie a été signalée chez 6 % des patients ayant reçu de la simvastatine à 80 mg et de l'amiodarone.	Chez les patients qui prennent de la simvastatine conjointement avec de l'amiodarone, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 20 mg par jour (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
Résines fixatrices des acides biliaires (cholestyramine)		Les études préliminaires donnent à penser que les effets hypocholestérolémiantes de la simvastatine s'ajoutent à ceux des chélateurs des acides biliaires et de la cholestyramine.	Comme les résines peuvent perturber l'absorption de la simvastatine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre l'administration de la simvastatine et de la cholestyramine ou de toute autre résine.
Bloqueurs des canaux calciques : Amlodipine	EC	Dans une étude clinique, les patients qui ont pris de l'amlodipine conjointement avec 80 mg de simvastatine présentaient un risque légèrement plus élevé de myopathie.	Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec de l'amlodipine, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 20 mg par jour.
Bloqueurs des canaux calciques : Vérapamil ou diltiazem	EC	Dans une étude clinique, les patients qui ont pris du diltiazem conjointement avec 80 mg de simvastatine présentaient un risque plus élevé de myopathie.	Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec du vérapamil ou du diltiazem, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour.
Colchicine		Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été	Il est recommandé de surveiller étroitement les

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		signalés à la suite de l'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients atteints d'insuffisance rénale.	patients prenant cette association de médicaments.
Anticoagulants coumariniques	EC	L'administration de 20 à 40 mg/jour de simvastatine a légèrement potentialisé les effets d'anticoagulants coumariniques dans deux essais cliniques, la première menée chez des volontaires sains, l'autre auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie. Ainsi, le temps de Quick, exprimé sous forme de RNI (rapport normalisé international), est passé de 1,7 à 1,8 chez les volontaires sains et de 2,6 à 3,4 chez les patients.	On recommande de mesurer le temps de Quick avant d'administrer de la simvastatine à un patient qui prend des anticoagulants coumariniques, puis de répéter les mesures assez souvent au début du traitement, afin d'éviter des variations trop importantes. Une fois le temps de Quick stabilisé, on pourra poursuivre les mesures à la fréquence habituellement recommandée lors d'un traitement aux anticoagulants coumariniques, mais si la dose de simvastatine change, le processus entier doit être repris de zéro. La simvastatine ne provoque pas d'hémorragie ni de variations du temps de Quick chez les patients qui ne prennent pas d'anticoagulants.
Daptomycine		Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été observés à la suite de l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase et de daptomycine.	On doit interrompre temporairement l'administration de TEVA-SIMVASTATIN chez les patients qui prennent de la daptomycine, particulièrement chez ceux qui présentent des

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse (voir <a href="#">Effets sur les muscles</a> ).
Digoxine		L'administration conjointe de simvastatine et de digoxine chez des volontaires en bonne santé a entraîné une légère élévation (< 0,3 ng/mL) des concentrations plasmatiques de digoxine (mesurées par une technique de radio-immunodosage), par rapport aux concentrations obtenues avec l'administration conjointe de digoxine et d'un placebo.	Les patients sous digoxine doivent être surveillés de manière appropriée.
Acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse)	EC	On a signalé des cas de rhabdomyolyse (dont certains ont été mortels) chez des patients qui recevaient cette association. Les patients recevant de l'acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) en association avec la simvastatine présentent un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse (voir <a href="#">10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</a> ).	L'acide fusidique ne doit pas être administré en association avec des statines. Dans les cas où l'utilisation de l'acide fusidique à action générale est jugée essentielle, le traitement par la simvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Dans les cas exceptionnels où un traitement prolongé par l'acide fusidique est requis, par exemple pour traiter une infection grave, le médecin doit justifier sa décision d'administrer la simvastatine conjointement avec l'acide fusidique. Chaque patient doit faire l'objet d'une évaluation individuelle du risque ainsi que d'une

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			surveillance étroite.
Fostamatinib	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 40 mg de simvastatine et de 100 mg de fostamatinib deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> de la simvastatine de respectivement 64 % et 113 %, et une hausse de 66 % et 83 % de l'ASC et de la C <sub>max</sub> de la simvastatine sous forme acide.	Une réduction de la dose de simvastatine pourrait être nécessaire chez les patients qui reçoivent du fostamatinib en concomitance.
Gemfibrozil, cyclosporine ou danazol	EC	L'utilisation concomitante de simvastatine et de cyclosporine, de danazol ou de gemfibrozil augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse.	La prise concomitante de ces médicaments et de simvastatine est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> , <a href="#">Effets sur les muscles</a> , <a href="#">Pharmacocinétique</a> ).
Lomitapide	EC	L'administration concomitante de lomitapide peut accroître le risque de myopathie/rhabdomyolyse (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ; <a href="#">Effets sur les muscles</a> ).	La dose de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les patients qui prennent du lomitapide en concomitance.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4	EC	Les patients qui prennent d'autres médicaments reconnus pour leur effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 conjointement avec la simvastatine, en particulier lorsque la dose de simvastatine est élevée, peuvent présenter un risque accru de myopathie.	Il peut être nécessaire de modifier la posologie de la simvastatine lorsque celle-ci est administrée en association avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.
Niacine (acide nicotinique) [≥ 1 g/jour]	EC	Des cas de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, ont été observés chez des patients qui recevaient de la simvastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A	Bien que la seule population asiatique évaluée dans le cadre de cette étude clinique était d'origine chinoise et que la fréquence de la myopathie

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>réductase en association avec de la niacine, notamment chez des sujets qui étaient déjà atteints d'insuffisance rénale.</p> <p>Dans une étude clinique (suivi médian de 3,9 ans) menée chez des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et dont les taux de C-LDL étaient bien maîtrisés au moyen de la simvastatine à 40 mg/jour, avec ou sans ézétimibe à 10 mg, l'ajout de la niacine à des doses hypolipémiantes (<math>\geq 1</math> g/jour) n'a procuré aucun bienfait additionnel sur les résultats cardiovasculaires. Par conséquent, les bienfaits de l'administration concomitante de simvastatine et de niacine doivent être évalués attentivement en fonction des risques potentiels du traitement d'association. De plus, dans cette même étude, la fréquence de la myopathie était d'environ 0,24 % chez les patients d'origine chinoise recevant de la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe/simvastatine<sup>1</sup> à 10/40 mg, comparativement à 1,24 % chez ceux recevant de la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe/simvastatine<sup>1</sup> à 10/40 mg administrée conjointement avec de la niacine à libération prolongée</p>	<p>soit plus élevée chez les patients d'origine chinoise que chez ceux d'autres origines, l'administration concomitante de simvastatine et de doses hypolipémiantes (<math>\geq 1</math> g/jour) de niacine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.</p>

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		et du laropirant <sup>1</sup> à 2 g/40 mg.	
Autres fibrates	EC	Ces hypolipémiants peuvent causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. Lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fénofibrate, le risque de myopathie ne s'est pas révélé plus important que la somme des risques individuels observés avec chaque médicament. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du fénofibrate conjointement avec de la simvastatine, car ces médicaments pris individuellement peuvent entraîner une myopathie.	Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ) ou le fénofibrate, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour. L'ajout d'un fibrate à la simvastatine n'entraîne généralement qu'une légère réduction additionnelle du taux de C-LDL, mais peut donner lieu à une réduction du taux de triglycérides et à une élévation du taux de C-HDL plus marquées. Lors d'essais cliniques à court terme menés chez un nombre limité de patients soumis à une surveillance attentive, l'administration conjointe de fibrates et de simvastatine n'a entraîné aucun cas de myopathie.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	EC	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentent le risque de myopathie en augmentant les taux plasmatiques d'activité inhibitrice de la simvastatine à l'endroit de l'HMG Co-A réductase.	La simvastatine est elle-même un substrat du CYP3A4, mais elle n'exerce pas d'action inhibitrice à son endroit; par conséquent, elle ne devrait pas avoir d'effet sur les taux plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (voir <a href="#">10.3 Pharmacocinétique</a> ).

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>L'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet inhibiteur puissant à l'endroit du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, néfazodone, médicaments renfermant du cobicistat) est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>, <a href="#">Effets sur les muscles</a>, <a href="#">Pharmacocinétique</a>).</p>
<p>Inhibiteurs de protéine de transport</p>		<p>La forme acide de la simvastatine est un substrat de l'OATP1B1 (<i>Organic anion-transporting polypeptide 1B1</i>). Par conséquent, l'administration concomitante de produits médicaux qui sont des inhibiteurs de l'OATP1B1 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine ainsi qu'un risque accru de myopathie.</p> <p>Il a également été démontré avec d'autres statines que l'administration concomitante de statines et d'inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein, tels que l'elbasvir et le grazoprévir, entraînait une augmentation des concentrations</p>	<p>Un ajustement de la dose de simvastatine peut s'avérer nécessaire. Il est recommandé de ne pas dépasser 20 mg par jour pour les patients qui reçoivent un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (voir <a href="#">Carcinogenèse et mutagenèse</a>).</p>

Nom propre/nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		plasmatiques de ces statines.	

Légende : EC = Essai clinique

#### Association avec d'autres médicaments

Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de simvastatine et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), de bêtabloquants, de diurétiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a entraîné jusqu'à présent aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses associées à une augmentation du risque de myopathie/rhabdomyolyse**

Agents qui interagissent avec la simvastatine	Recommandations posologiques
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de la protéase du VIH Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Cyclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indiqués avec la simvastatine
Autres fibrates (à l'exception du fénofibrate) Vérapamil Diltiazem	La dose de simvastatine ne doit pas excéder 10 mg par jour
Elbasvir Grazoprévir Amiodarone Amlodipine	La dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour

Agents qui interagissent avec la simvastatine	Recommandations posologiques
Acide fusidique	L'utilisation concomitante d'acide fusidique et de simvastatine n'est pas recommandée
Niacine ( $\geq 1$ g/jour)	L'utilisation concomitante de niacine et de simvastatine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques
Lomitapide	Chez les patients atteints d'HFho qui prennent 80 mg/jour de simvastatine depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 40 mg par jour. Chez les autres patients atteints d'HFho, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour
Daptomycine	On doit interrompre temporairement l'administration de simvastatine chez les patients qui prennent de la daptomycine, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse
Jus de pamplemousse	Éviter de consommer du jus de pamplemousse

## 9.5 Interactions médicament-aliments

Le jus de pamplemousse contient au moins un sinon plusieurs composés qui inhibent le CYP3A4 et qui peuvent, de ce fait, augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme. Or, si la consommation modérée de jus de pamplemousse (ordinairement de 250 mL par jour) n'a que peu d'effets (augmentation de 13 % de l'inhibition de l'HMG Co-A réductase d'après la mesure de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps) ni portée clinique aucune, la prise de plus grandes quantités peut faire augmenter de manière significative les taux plasmatiques d'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase. Ainsi, il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse pendant un traitement par la simvastatine.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La simvastatine peut provoquer une augmentation des taux sériques de transaminases et de créatine-phosphokinase (provenant des muscles du squelette). Signalons que l'ALAT peut provenir des muscles; par conséquent, une augmentation du taux d'ALAT et de CK pourrait indiquer une myopathie (voir [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [Effets sur les muscles](#) et [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Le tableau suivant présente un sommaire des recommandations posologiques pour les agents qui interagissent avec la simvastatine (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Pharmacocinétique](#)).

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La simvastatine est un hypolipidémiant synthétique fabriqué à partir d'un produit de fermentation d'*Aspergillus terreus*.

Après ingestion par voie orale, la simvastatine, qui est une lactone inactive, est hydrolysée en acide  $\beta$ -hydroxylé correspondant. Ce principal métabolite se trouve être un inhibiteur spécifique de l'hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG Co-A) réductase, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG Co-A en mévalonate au début de la synthèse du cholestérol, et dont la vitesse en fait l'étape limitante.

### 10.2 Pharmacodynamie

La simvastatine réduit la synthèse hépatique du cholestérol; il en modifie le transport dans le sang ainsi que le dépôt dans les tissus. On croit que le ou les mécanismes à l'origine de cet effet procèdent d'une réduction de la synthèse des LDL (lipoprotéines de basse densité) et d'une augmentation de leur catabolisme, phénomène produit par l'induction de la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL.

Les études ont montré que la simvastatine réduit les taux normaux ou élevés de C-LDL. Plusieurs ESSAIS CLINIQUES et pathologiques ont mis en évidence le rôle du C-LDL dans le processus d'athérogenèse, de même que de nombreuses expériences menées chez les animaux. Quant aux études épidémiologiques, elles ont établi que la présence de taux élevés de cholestérol total, de C-LDL ou d'apo B constitue un facteur de risque de coronaropathie, tandis que des taux élevés de C-HDL ou d'apo A-I font diminuer ce risque. On n'a cependant pas encore établi quels effets peuvent avoir sur la morbidité, la mortalité ou la mortalité globale d'origine cardiovasculaire les modifications du taux de lipoprotéines ainsi que la réduction du cholestérol sérique induites par la simvastatine administrée en prévention primaire.

Les LDL sont issues des VLDL et sont catabolisées principalement par les récepteurs à haute affinité des LDL. Le mécanisme par lequel la simvastatine réduit les LDL peut procéder à la fois d'une réduction de la concentration du C-VLDL, et à la fois d'une induction des récepteurs des LDL, ce qui entraînerait une réduction de la production de C-LDL et/ou une augmentation de son catabolisme.

Les taux d'apolipoprotéine B chutent également de beaucoup durant le traitement par la simvastatine. Or comme chaque particule de LDL contient une molécule d'apolipoprotéine B et que cette dernière ne se trouve qu'en petite quantité dans les autres lipoprotéines, cette observation laisse fortement penser que la simvastatine ne fait pas que réduire le cholestérol des LDL, mais qu'elle entraîne également une réduction des particules de LDL elles-mêmes dans le sang. On ne peut cependant pas exclure la possibilité d'un changement dans la composition des particules de LDL (rapport de lipides aux protéines) durant le traitement par la simvastatine. De plus, la simvastatine fait augmenter le C-HDL total et réduit le C-VLDL ainsi que les triglycérides plasmatiques (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Hydrolysée en acide  $\beta$ -hydroxylé, la simvastatine est un inhibiteur spécifique réversible de l'HMG Co-A réductase, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG Co-A en mévalonate. Toutefois, aux doses thérapeutiques, cette enzyme n'est pas complètement bloquée, aussi l'organisme peut-il quand même disposer du mévalonate qui lui est nécessaire. Et comme cette conversion s'opère assez tôt dans le processus de biosynthèse du cholestérol, il est peu probable que l'administration de simvastatine entraîne une accumulation de stérols potentiellement toxiques. En outre, l'HMG Co-A est rapidement reconverti en acétyl-CoA, espèce qui entre dans la biosynthèse de nombreuses molécules de l'organisme.

Bien que le cholestérol soit le précurseur de toutes les hormones stéroïdiennes, les études donnent à penser que la simvastatine n'a pas d'effet clinique sur la synthèse de ces hormones (voir [Système endocrinien et métabolisme](#)). La simvastatine n'augmente pas la lithogénicité de la bile et ne devrait donc pas augmenter l'incidence de calculs biliaires.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

D'après une étude menée auprès de neuf sujets en bonne santé à qui l'on a administré une dose unique de simvastatine par voie orale, moins de 5 % de la dose atteindrait la grande circulation sous forme d'inhibiteurs actifs. Après administration des comprimés, le coefficient de variation de l'ASC de l'activité inhibitrice totale dans la circulation générale était d'environ 48 % (d'après la variation entre sujets).

La simvastatine est une lactone hydrophobe qui, *in vivo*, est rapidement hydrolysée en acide  $\beta$ -hydroxylé, devenant alors un puissant inhibiteur de l'HMG Co-A réductase. La simvastatine subit un important métabolisme lors de son premier passage dans le foie, organe cible et site d'action primaire où prend place l'inhibition de l'HMG Co-A réductase. Administrée telle quelle par voie orale, la simvastatine présente une sélectivité tissulaire de loin supérieure (et donc donnant lieu à une faible exposition générale) à celle que l'on observe lorsqu'on l'administre sous sa forme (ouverte) enzymatiquement active, c'est-à-dire sous forme d'acide  $\beta$ -hydroxylé. Les deux espèces (active et latente) étant présentes dans le plasma après administration de la simvastatine, la mesure de l'inhibition de l'HMG Co-A réductase sert à déterminer la

pharmacocinétique des métabolites actifs de la simvastatine (acides  $\beta$ -hydroxylés) et à calculer, après hydrolyse alcaline, celle des inhibiteurs totaux (actifs et latents).

## Distribution

La simvastatine et son métabolite (acide  $\beta$ -hydroxylé) sont tous deux fortement liés (> 94 %) aux protéines plasmatiques chez l'homme. Aucune étude n'a été menée chez l'animal afin de déterminer si la simvastatine traverse la barrière placentaire.

## Métabolisme

La simvastatine est métabolisée par les enzymes microsomiales hépatiques (isoforme 3A4 du système de cytochromes P<sub>450</sub>), ce qui donne lieu à cinq métabolites actifs principaux dans le plasma humain, ce qui comprend la forme ouverte de la simvastatine (acide  $\beta$ -hydroxylé) (voir [Pharmacocinétique](#)). La concentration plasmatique maximale des formes actives et latentes est atteinte en 1,3 à 2,4 heures après l'administration du composé. Bien que la dose thérapeutique recommandée se situe entre 10 et 40 mg/jour, la linéarité de l'ASC de la concentration d'inhibiteurs dans la circulation générale se maintient même lorsque la dose atteint les 120 mg. Le profil plasmatique des inhibiteurs est le même, que la simvastatine soit administrée lorsque le sujet est à jeun ou qu'elle soit administrée tout juste avant un repas d'épreuve.

Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore parfaitement élucidé, on a observé que la cyclosporine augmente l'aire sous la courbe (ASC) des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. L'augmentation de l'ASC de la forme acide de la simvastatine serait attribuable en partie à son action inhibitrice sur le CYP3A4, sur l'OATP1B1, ou sur les deux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe du diltiazem a augmenté de 2,7 fois l'exposition à la forme acide de la simvastatine, une hausse qui serait attribuable à son action inhibitrice sur le CYP3A4 (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe de l'amlodipine a augmenté de 1,6 fois l'exposition à la forme acide de la simvastatine (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe d'une dose unique de 2 g de niacine à libération prolongée et de simvastatine à 20 mg a entraîné une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine et de la forme acide de la simvastatine (de 1,4 et de 1,6 fois, respectivement) et de la C<sub>max</sub> des concentrations plasmatiques de la forme acide de la simvastatine (de 1,8 fois) (voir [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration de simvastatine à la dose maximale de 80 mg à 12 volontaires en bonne santé n'a eu aucun effet sur le métabolisme du midazolam et de l'érythromycine, deux substrats du

CYP3A4 utilisés comme agents tests. Ce résultat indique que la simvastatine n'est pas un inhibiteur du CYP3A4 et que, par conséquent, elle ne devrait pas modifier les taux plasmatiques des autres agents métabolisés par cette isoenzyme.

Le risque de myopathie augmente lorsque les taux plasmatiques d'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase sont élevés. Or les agents qui entraînent une forte inhibition du CYP3A4 contribuent à élever ces taux, d'où une augmentation du risque de myopathie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [Effets sur les muscles](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Élimination

Après administration d'une dose orale de simvastatine marquée au  $^{14}\text{C}$ , l'être humain excrète 13 % de la dose dans l'urine et 60 % dans les fèces. Cette proportion de 60 % représente la quantité d'équivalent de médicament absorbée qui est excrétée dans la bile ainsi que la quantité de médicament non absorbé.

## Populations et cas particuliers

- **Personnes âgées**

Au cours d'une étude dont faisaient partie 16 patients de 70 à 78 ans qui recevaient de la simvastatine à raison de 40 mg/jour, la concentration plasmatique d'inhibiteurs totaux accusait chez eux une augmentation d'environ 45 % par rapport à celle observée chez 18 patients de 18 à 30 ans. Nonobstant cette observation toutefois, on ne recommande généralement aucun ajustement posologique chez les personnes âgées.

- **Enfants**

Au cours d'une étude menée chez des enfants de 10 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), ceux-ci ont reçu des doses de 10 mg de simvastatine durant les 8 premières semaines, de 20 mg pendant les 8 semaines suivantes et enfin de 40 mg par la suite. Lors d'une phase de prolongation de 24 semaines, 144 patients ont choisi de poursuivre le traitement et ont alors reçu soit la simvastatine, à raison de 40 mg, soit un placebo. La simvastatine a entraîné une réduction significative des taux plasmatiques de C-total, de C-LDL et d'apolipoprotéine B (ApoB) dans l'étude portant sur l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les résultats de la phase de prolongation à 48 semaines étaient comparables aux résultats à 24 semaines (voir [Enfants \(10 à < 18 ans\) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote](#)).

- **Insuffisance rénale**

Dans une étude menée auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques d'inhibiteurs totaux

mesurées après l'administration d'une dose unique d'un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase apparenté à la simvastatine étaient environ deux fois plus élevées chez les malades que chez les volontaires sains.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver les comprimés TEVA-SIMVASTATIN à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune directive particulière de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

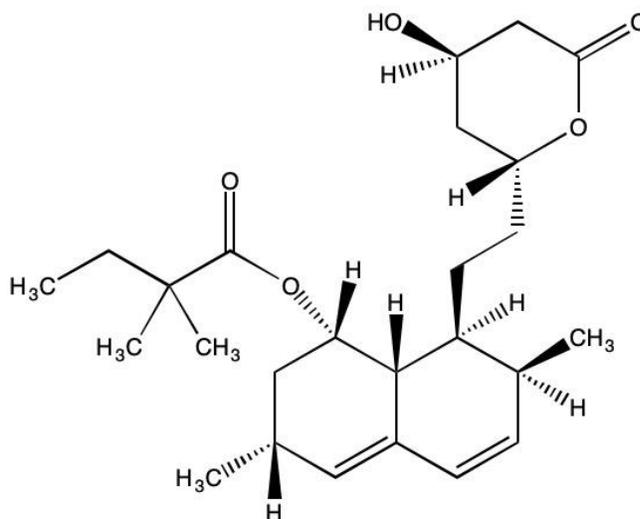
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Simvastatine

Dénomination systématique : 2,2-Diméthylbutanoate de [1S-[1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,8 $\beta$  (2S\*,4S\*)8 $\alpha$  $\beta$ ]]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-diméthyl-8-[2-tétrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]éthyl]-1-naphtalène

Formule et masse moléculaires : C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,58)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La simvastatine est une poudre cristalline blanche.

#### Solubilité :

Solvant	Solubilité (mg/mL)
Chloroforme	610
Méthanol	200
Éthanol	160
Eau	0,03

Le coefficient de partage K<sub>p</sub> (où K<sub>p</sub> = concentration en phase organique/concentration en phase aqueuse) calculé pour la simvastatine dans un système tampon acétate et octanol-1 à pH 4 ou acétate et octanol-1 à pH 7,2 est > 1995.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

**Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l’hypercholestérolémie primitive et l’hyperlipidémie**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.–max.)	Sexe
PN 502-00, 502-01, 003 (étude 5002)	Étude multicentrique dose-réponse à double insu contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d’hypercholestérolémie primitive	Simvastatine, 10 mg <i>hs</i> Simvastatine, 40 mg <i>hs</i> Placebo Orale 4 semaines	416	19–70	Hommes Femmes
	Étude comparative à faible dose – Essai multinational à répartition aléatoire et à double insu	Simvastatine, 5 mg <i>hs</i> Simvastatine, 10 mg <i>hs</i> Fluvastatine 20 mg Fluvastatine 40 mg	109 110 105 108 Total : 432	Tous les participants avaient moins de 70 ans	Hommes Femmes
PN117-06(É.-U.) PN117-07 (ailleurs qu’aux É.-U.)	Étude comparative à forte dose – Essai de phase II à double insu avec groupes parallèles	Simvastatine, 40 mg <i>hs</i> Simvastatine, 80 mg <i>hs</i> Orale 24 semaines	433 664 Total : 1097	25–71	Hommes Femmes
PN529-05	Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) – Étude à répartition aléatoire et à double insu multicentrique, contrôlée par placebo	Simvastatine, 20 mg <i>hs</i> Simvastatine, 40 mg <i>hs</i> Simvastatine, 80 mg <i>hs</i> Placebo 4,9 à 6,3 ans	Total : 4444	35–70	Hommes Femmes
PN133	Étude multicentrique croisée, équilibrée, à double insu, contrôlée par placebo, comprenant 3 périodes, portant sur l’hyperlipidémie mixte	Simvastatine, 40 mg <i>hs</i> Simvastatine, 80 mg <i>hs</i> Placebo Orale régime alimentaire/placebo pendant 4 semaines	123 124 125 Total :	23–70	Hommes Femmes

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
		suivi de 3 périodes de traitement de 6 semaines	372		

Les essais cliniques ont montré que la simvastatine est très efficace pour réduire les taux de cholestérol total et de C-LDL chez les sujets atteints d'hyperlipidémie mixte ou encore d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale. En effet, une réponse thérapeutique marquée peut être observée moins de deux semaines après le début du traitement, réponse qui atteint son apogée après 4 à 6 semaines et qui continue d'être observée pendant toute la durée d'un traitement au long cours. Toutefois, à l'arrêt du traitement, les taux de cholestérol total retournent aux valeurs initiales.

Une étude dose-réponse multicentrique à double insu avec témoin placebo menée auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive ([tableau 6](#)) a montré que l'efficacité de la simvastatine est comparable, que celle-ci soit administrée en dose unique le soir ou à raison de deux doses par jour. En effet, dans un cas comme dans l'autre, la simvastatine a réduit les concentrations plasmatiques de CT, de C-LDL et de Tg, et elle a légèrement augmenté celles de C-HDL — d'où une diminution du rapport CT/C-HDL et C-LDL/C-HDL.

**Tableau 6 — Variation des fractions lipidiques en fonction de la dose chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive - (Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales après 4 semaines de traitement)**

Traitement Simvastatine	Nombre de patients	CT (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	C-LDL/C-HDL (moyenne)	CT/C-HDL (moyenne)	Tg (moyenne)
10 mg <i>hs</i>	38	-21	-24	+11	-31	-29	-21
40 mg <i>hs</i>	39	-33	-39	+8	-44	-39	-27

Le [tableau 7](#) présente les résultats de 3 études séparées ayant évalué la réponse au traitement par la simvastatine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive et une hyperlipidémie mixte.

**Tableau 7 — Variation des fractions lipidiques en fonction de la dose chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive - (Pourcentage de variation moyen par rapport aux valeurs initiales après 6 à 24 semaines de traitement)**

TRAITEMENT	Nombre de patients (N)	C TOTAL (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	Tg (médiane)
<u>Étude comparative à faible dose</u> Simvastatine 5 mg*	109	-19	-26	10	-12

TRAITEMENT	Nombre de patients (N)	C TOTAL (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	Tg (médiane)
10 mg*	110	-23	-30	12	-15
<b>Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)</b>	2223	-1	-1	0	-2
Placebo	2221	-28	-38	8	-19
Simvastatine 20 mg*					
<b>Étude comparative à forte dose</b>					
Simvastatine 40 mg*	433	-31	-41	9	-18
80 mg*	664	-36	-47	8	-24
<b>Étude multicentrique – hyperlipidémie mixte</b>					
Placebo	125	1	2	3	-4
Simvastatine 40 mg*	123	-25	-29	13	-28
80 mg*	124	-31	-36	16	-33

\* Administré en soirée

Le tiers des patients ont obtenu une réduction de 53 % ou plus de leur C-LDL avec la dose de 80 mg, réduction qui était essentiellement indépendante des valeurs initiales, contrairement au cas des Tg. En effet, parmi les 664 patients ayant reçu la dose de 80 mg après la répartition aléatoire des sujets, les 475 sujets présentant une triglycéridémie  $\leq 2,25$  mmol/L (200 mg/dL) ont connu une réduction médiane de 21 % de leurs taux, tandis que chez les 189 autres, dont les taux initiaux dépassaient 2,25 mmol/L (200 mg/dL), la réduction médiane a été de 36 %. Les sujets présentant des taux initiaux de Tg > 4,0 mmol/L (350 mg/dL) ont été exclus de ces études.

Le [tableau 7](#) présente les résultats des analyses de sous-groupes de deux études incluant des patients atteints d'hyperlipidémie de type IV selon la classification de Fredrickson. Les deux études ont été menées à double insu et contrôlées par placebo. La première était une étude croisée visant à comparer un placebo et la simvastatine à 40 mg et à 80 mg par jour; la deuxième était une étude menée en mode parallèle comparant un placebo et la simvastatine à 20 mg, 40 mg et 80 mg par jour. Chaque groupe de traitement était composé d'environ 30 patients. Les valeurs initiales respectives pour les patients atteints d'hyperlipidémie de type IV dans les deux études étaient les suivantes : cholestérol total = 7,23 (279) et 6,04 mmol/L (233 mg/dL); C-LDL = 3,11 (120) et 2,59 (100); C-HDL = 0,96 (37) et 0,91 (35); triglycérides = 4,93 (435) et 5,01 (441); C-VLDL = 2,56 (99) et 2,44 (94); cholestérol non lié aux HDL (non C-HDL) = 6,29 (243) et 5,13 (198).

Dans une autre étude clinique contrôlée, 12 patients de 15 à 39 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont reçu soit 40 mg/jour en une seule dose ou en 3 doses fractionnées, soit 80 mg/jour de simvastatine en 3 doses fractionnées. Ceux qui ont reçu la dose de 40 mg/jour ont présenté une réduction moyenne de 14 % du C-LDL, et les autres, une réduction moyenne de 25 %. Les doses de 40 mg/jour et de 80 mg/jour de simvastatine ont réduit de respectivement 12 % et 23 % les taux élevés de cholestérol total, et de respectivement 14 % et 17 % les taux d'apolipoprotéine B. Par ailleurs, l'un d'entre ceux ayant reçu la dose de 80 mg/jour a connu une réduction de 41 %, du fait de l'absence de récepteurs de C-LDL fonctionnels.

Une étude multicentrique indépendante randomisée d'une durée de 12 semaines a comparé les effets de la simvastatine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (n = 112) et chez d'autres atteints d'hypercholestérolémie non familiale (n = 54). Les doses administrées étaient de 20 ou de 40 mg. Le [tableau 8](#) présente la réduction du CT et du C-LDL obtenue avec chacune des doses après 12 semaines de traitement.

**Tableau 8 — Réduction relative (en % par rapport aux valeurs initiales) du CT et du C-LDL après 12 semaines de traitement par la simvastatine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale**

	VARIATION DU CT (%)		VARIATION DU C-LDL (%)	
	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg
<b>CT initial</b>				
< 7,76 mmol/L	-25	-32	-32	-42
≥ 7,76 mmol/L	-27	-33	-32	-40
<b>Diagnostic primaire</b>				
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote	-26	-34	-30	-41
Hypercholestérolémie non familiale	-28	-30	-37	-40

Bien que ces résultats indiquent que les effets de la simvastatine obtenus chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote peuvent se comparer à ceux que l'on observe chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie non familiale, la majorité des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont besoin d'un traitement combiné pour que la réduction à long terme du CT et du C-LDL soit optimale (voir RÉFÉRENCES).

Chez les patients qui souffrent d'hyperlipidémie légère ou même grave (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), la simvastatine (administrée à raison de 5 à 80 mg/jour) réduit les taux de CT de 19 % à 36 %, ceux de C-LDL de 26 % à 47 %, les taux d'apo B de 19 % à 38 % et enfin les taux de Tg de 12 % à 33 %. Elle augmente en outre les taux de C-HDL de 8 % à 16 %, ramenant du coup les rapports C-LDL/C-HDL et CT/C-HDL à des valeurs moins élevées.

## Coronaropathie

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la coronaropathie**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.–max.)	Sexe
PN004	Simvastatine vs cholestyramine – Étude multicentrique à	Simvastatine : 20 mg <i>hs</i> 40 mg <i>hs</i> Cholestyramine :	250	19–71	Hommes Femmes

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.–max.)	Sexe
	double insu avec groupes parallèles	4–12 g <i>bid</i> 4 semaines de placebo suivies de 12 semaines de traitement			
PN511	<b>Simvastatine vs cholestyramine</b> – Étude à double insu avec groupes parallèles	Simvastatine 20 mg <i>hs</i> Simvastatine 40 mg <i>hs</i> À la semaine 6 : Cholestyramine, sachets de 4 g : 4–12 g <i>bid</i>  Orale 4 semaines de placebo suivies de 12 semaines de traitement comparatif	261	18–74	Hommes Femmes
PN509	<b>Simvastatine vs gemfibrozil</b> – Étude à double insu contrôlé par agent actif, avec groupes parallèles	Strate I : 5 mg ou 10 mg <i>hs</i> Strate II : 10 mg ou 20 mg <i>hs</i> Gemfibrozil 600 mg <i>bid</i>	290 (284 analysés)	18–76	Hommes Femmes
PN529-05	<b>Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)</b> – Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo	Simvastatine 20 mg <i>hs</i> Simvastatine 40 mg <i>hs</i> Simvastatine 80 mg <i>hs</i> Placebo Orale 4,9 à 6,3 ans	4444	35–70	Hommes Femmes
PN102	<b>Heart Protection Study (HPS)</b> – Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo	Simvastatine 40 mg <i>hs</i> Placebo Orale 5 ans	20 536	(40–80) Médiane : 64	Hommes Femmes
	<b>Multicentre Anti-Atheroma</b> –	Simvastatine 20 mg <i>hs</i> Placebo	404	30–67	Hommes Femmes

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.–max.)	Sexe
	Étude clinique contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu	Orale Durée : 48 mois			

Des études parallèles à double insu menées auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie modérée ou grave (et donc considérés comme plus exposés encore aux accidents coronariens que la moyenne) ont comparé les effets de la simvastatine à ceux de la cholestyramine ou du gemfibrozil. Les résultats de ces études sont résumés dans les [tableaux 10, 11](#) et [12](#).

**Tableau 10 — Comparaison entre les effets de la simvastatine et ceux de la cholestyramine – (Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales après 12 semaines de traitement)**

Traitement	Nombre de patients	CT (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	C-LDL/C-HDL (moyenne)	CT/C-HDL (moyenne)	C-VLDL (moyenne)	Tg (moyenne)
<b>Simvastatine</b>								
20 mg <i>hs</i>	84	-27	-32	+10	-36	-31	-8	-13
40 mg <i>hs</i>	81	-33	-41	+10	-45	-38	-28	-21
<b>Cholestyramine</b>								
4-24 g/jour†	85	-15	-21	+8	-25	-19	+7	+15

† Dose maximale tolérée.

**Tableau 11 — Comparaison entre les effets de la simvastatine et ceux de la cholestyramine – (Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales après 12 semaines de traitement)**

Traitement	Nombre de patients	CT (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	C-LDL/C-HDL (moyenne)	CT/C-HDL (moyenne)	Tg (moyenne)
<b>Simvastatine</b>							
20 mg ou 40 mg <i>hs</i>	177	-33	-41	+15	-46	-39	-10
<b>Cholestyramine</b>							
4-12 g <i>bid</i>	84	-21	-30	+10	-35	-26	+36

**Tableau 12 — Comparaison entre les effets de la simvastatine et ceux du gemfibrozil – (Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales après 12 semaines de traitement)**

Traitement	Nombre de patients	CT (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	C-LDL/C-HDL (moyenne)	C-VLDL (moyenne)	Tg (moyenne)
Simvastatine 5-10 mg (Stratum I)†	68	-21	-26	+7	-28	-25	-10
Simvastatine 10-20 mg (Stratum II)‡	78	-27	-34	+9	-37	-18	-7
Gemfibrozil (Stratum I)	69	-15	-18	+17	-25	-37	-31

Traitement	Nombre de patients	CT (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	C-LDL/C-HDL (moyenne)	C-VLDL (moyenne)	Tg (moyenne)
Gemfibrozil (Stratum II)	75	-15	-17	+16	-22	-49	-32

† (Stratum I, C-LDL initial < 195 mg/dL)

‡ (Stratum II, C-LDL initial ≥ 195 mg/dL)

Quelle que soit la dose administrée, la simvastatine produit une réduction sensiblement plus prononcée du CT, du C-LDL, du C-VLDL, des Tg plasmatiques et du rapport CT/C-HDL que la cholestyramine. Elle fait également augmenter davantage le C-HDL que ne le fait la cholestyramine, mais cette hausse est toutefois moins importante que celle que l'on obtient avec les fibrates, comme le gemfibrozil. De même, elle réduit bien davantage le CT et le C-LDL plasmatiques que le gemfibrozil.

L'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) a évalué les effets de la simvastatine sur la mortalité globale chez 4444 patients atteints de coronaropathie (CP) et présentant des taux de cholestérol initiaux allant de 212 à 309 mg/dL (5,5 à 8,0 mmol/L). Souffrant d'angine ou ayant déjà subi un IM, les patients de cette étude multicentrique à double insu ont été répartis aléatoirement dans deux groupes sous régime alimentaire et soins standards, le premier recevant en plus 20 à 40 mg par jour de simvastatine (n = 2221) et le second, un placebo (n = 2223). La durée médiane de ce traitement a été de 5,4 ans. Une réduction moyenne du cholestérol total, du cholestérol-LDL et des triglycérides de 25 %, 35 % et 10 % respectivement a été observée au cours de cette étude, de même qu'une augmentation moyenne de 8 % du cholestérol-HDL. La simvastatine a réduit le risque de décès de 30 %, ( $p = 0,0003$ ) (182 décès dans le groupe recevant la simvastatine contre 256 dans celui ayant reçu le placebo) ([figure 1](#)). Le risque de décès dû à la CP a quant à lui été réduit de 42 % (111 contre 189). La simvastatine a également réduit de 34 % ( $p < 0,00001$ ) le risque d'accident coronarien majeur (décès par CP et IM silencieux non mortel confirmé à l'hôpital) (431 patients contre 662 patients ayant subi un accident coronarien ou plus) ([figure 2](#)). Le risque d'IM non mortel vérifié à l'hôpital a diminué de 37 %. Quant au risque de devoir subir une revascularisation du myocarde (pontage aorto-coronarien ou angioplastie coronarienne transluminale percutanée), la simvastatine l'a réduit de 37 % ( $p < 0,00001$ ) également (252 patients contre 383). De plus, les résultats d'analyses effectuées *a posteriori* indiquent que la simvastatine a réduit le risque d'atteinte vasculaire cérébrale fatale ou non (accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire) de 28 % (75 patients contre 102). De semblables analyses ont également indiqué une réduction de 55 % du risque d'accident coronarien majeur (24 patients contre 44) chez les patients atteints à la fois d'hypercholestérolémie et de diabète sucré. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes relativement à la mortalité d'origine non cardiovasculaire. Peu importe la valeur initiale de leur CT et de leur C-LDL, la simvastatine a réduit le risque d'accident coronarien majeur des patients de cette étude dans des proportions comparables. Le risque de décès a été réduit de 27 % chez les patients de ≥ 60 ans et de 37 % chez ceux de < 60 ans ( $p < 0,01$  dans les deux groupes d'âge).

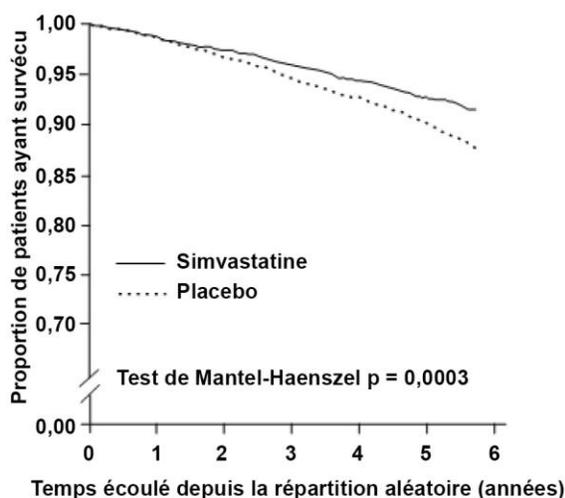


Figure 1

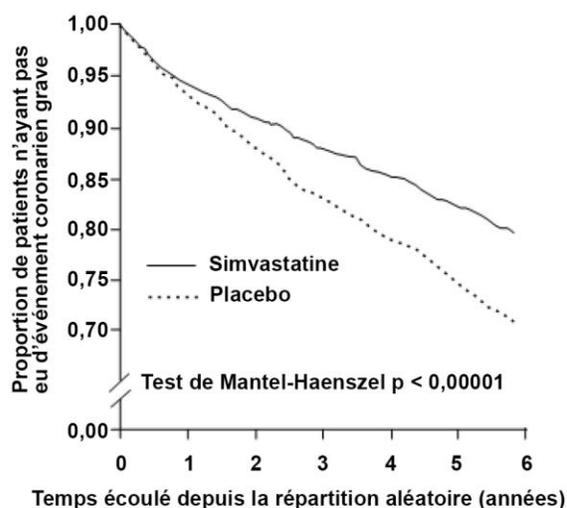


Figure 2

Les patients atteints d'**hypercholestérolémie familiale** (HF) ou d'**insuffisance cardiaque** n'ont pas été admis dans l'étude 4S, aussi ignore-t-on dans quelle mesure les résultats de cette étude peuvent s'appliquer à cette sous-population de patients atteints d'hypercholestérolémie.

- Chez la plupart des patients dont l'hypercholestérolémie familiale est de type hétérozygote, la réduction optimale du cholestérol total et du cholestérol-LDL nécessite le recours à un traitement combiné.
- La tendance à la réduction de la mortalité (inférieure de 19 % dans le groupe ayant reçu la simvastatine par rapport au groupe ayant reçu le placebo), ainsi que les réductions de même amplitude du nombre de patients ayant subi un accident coronarien grave et du nombre d'accidents coronariens graves qui ont été observés chez les patients ayant présenté des symptômes d'insuffisance cardiaque au cours de l'étude 4S, ont été sensiblement les mêmes dans ce groupe que celles qui ont été obtenues chez l'ensemble des patients de l'étude.

Étant donné que d'une part, seulement 57 décès sont survenus chez les patients atteints uniquement d'**angine** de poitrine au début de l'étude, et que d'autre part, 53 décès ont été constatés chez les **femmes**, l'effet de la simvastatine sur la mortalité n'a pu être évalué adéquatement dans ce sous-groupe. Toutefois, la simvastatine a eu à peu près aussi tendance à réduire la mortalité coronarienne et les accidents coronariens majeurs dans ce sous-groupe que dans l'ensemble des patients de l'étude.

L'étude HPS (*Heart Protection Study*) est une vaste étude multicentrique d'une durée moyenne de 5 ans, menée à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo auprès de 20 536 patients (10 269 ont reçu la simvastatine à 40 mg et 10 267 le placebo). Les patients âgés de 40 à 80 ans (97 % de race blanche) présentaient un risque élevé d'événements coronariens graves (c.-à-d. patients atteints de diabète ou ayant des antécédents d'accident ou de maladie

vasculaire cérébrale, de maladie vasculaire périphérique ou atteints d'une maladie coronarienne). Les taux de C-LDL ont été mesurés à l'aide d'une méthode d'analyse directe et les prélèvements ont été effectués sans tenir compte du moment de la prise d'aliments (réduction approximative de 5 % par rapport aux sujets à jeun). Au départ, 3421 patients (17 %) présentaient un taux de C-LDL inférieur à 2,6 mmol/L (100 mg/dL), 7068 patients (34 %), un taux entre 2,6 et 3,4 mmol/L (100 et 130 mg/dL) et 10 047 patients (49 %), un taux supérieur à 3,4 mmol/L (130 mg/dL).

Les résultats de l'étude HPS ont montré que la simvastatine administrée à raison de 40 mg par jour a entraîné une réduction significative des événements suivants : mortalité générale et mortalité d'origine coronarienne, événements coronariens graves (paramètre regroupant les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine coronarienne), accidents vasculaires cérébraux et interventions de revascularisation coronarienne (voir le tableau 8). On a observé une réduction d'environ 25 % du risque d'événements coronariens graves et d'accidents vasculaires cérébraux. Cette réduction pourrait être sous-estimée étant donné que 33 % des patients soumis à l'analyse selon l'intention de traiter n'ont pas respecté le protocole de l'étude (patients du groupe placebo qui ont pris une statine ou patients du groupe simvastatine qui n'ont pas pris le médicament à l'étude).

**Tableau 13 – Résumé des résultats de l'étude HPS**

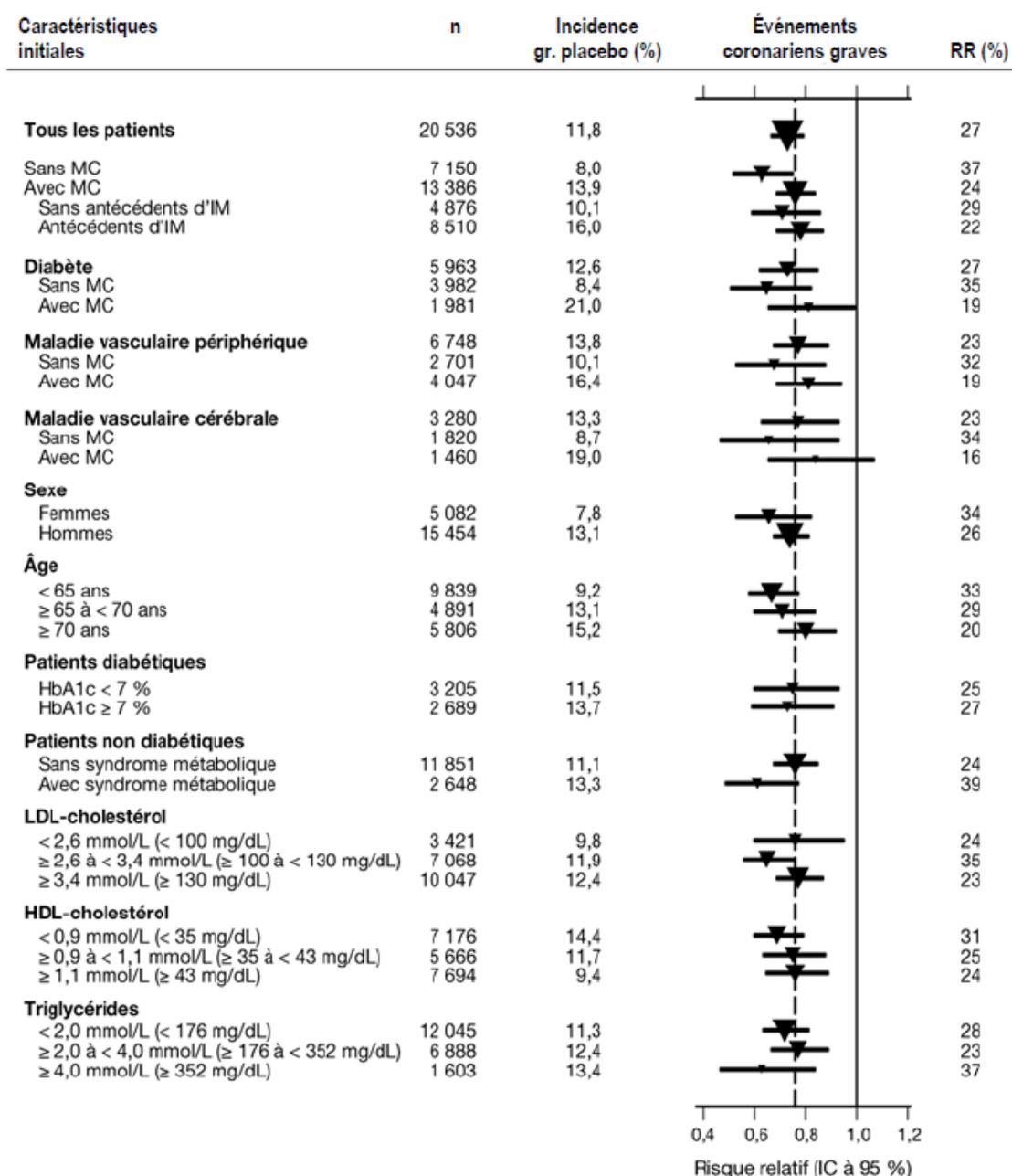
Paramètres	Simvastatine (n = 10 269) (%)	Placebo (n = 10 267) (%)	Réduction du risque absolu* (%) (IC <sub>95</sub> %)	Réduction du risque relatif (%) (IC <sub>95</sub> %)	p
<b>Principaux</b>					
Mortalité générale	12,9	14,6	1,7 (0,8-2,7)	13 (6-19)	p = 0,0003
Mortalité coronarienne	5,7	6,8	1,2 (0,5-1,8)	18 (8-26)	p = 0,0005
<b>Secondaires</b>					
Événements coronariens graves**,**	8,7	11,8	3,1 (2,2-3,9)	27 (21-33)	p < 0,0001
Accidents vasculaires cérébraux	4,3	5,6	1,4 (0,8-2,0)	25 (15-34)	p < 0,0001
<b>Tertiaires (d'importance)</b>					
Revascularisation coronarienne	4,9	7,0	2,1 (1,5-2,8)	30 (22-38)	p < 0,0001

\* D'après la différence entre les taux bruts d'événements

\*\* Voir la [figure 3](#) (résultats en fonction des caractéristiques initiales)

\*\*\* Paramètre regroupant les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine coronarienne

La [figure 3](#) présente les effets de la simvastatine sur les événements coronariens graves pour des sous-groupes de patients sélectionnés.



MC = maladie coronarienne; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients dans chaque sous-groupe. Tous les sous-groupes ont été déterminés au départ. L'incidence dans le groupe placebo correspond au pourcentage de patients du groupe placebo qui ont subi au moins un événement coronarien grave durant l'étude. Les triangles inversés indiquent le risque relatif dans le groupe TEVA-SIMVASTATIN, l'intervalle de confiance à 95 % étant représenté par un trait. Lorsque le point décrivant l'estimation ponctuelle se situe à gauche de la ligne de l'unité, le résultat du paramètre observé est supérieur chez les patients ayant reçu un traitement avec TEVA-SIMVASTATIN. Au contraire, lorsque le point se situe à droite, le résultat du paramètre observé est supérieur chez les patients ayant reçu le placebo. La surface des triangles est proportionnelle au nombre de patients regroupés pour ce paramètre. La ligne pointillée verticale représente le point décrivant l'estimation ponctuelle du risque relatif dans toute la population de l'étude.

RR (%) = pourcentage de réduction du risque :  $(1 - \text{risque relatif}) \times 100 \%$ .

**Figure 3 – Effets bénéfiques du traitement avec la simvastatine sur les événements coronariens graves dans l'étude HPS (*Heart Protection Study*)**

Se servant de l'angiographie coronarienne quantitative, l'étude MAAS (*Multicenter Anti-Atheroma Study*) a évalué les effets de la simvastatine sur l'athérosclérose coronarienne chez des hommes et des femmes atteints d'hypercholestérolémie et de coronaropathie. Au nombre de 404, les patients de cette étude clinique contrôlée à double insu ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un devant recevoir 20 mg/jour de simvastatine et l'autre, un placebo, en plus, pour les deux, d'un traitement traditionnel. Le taux de CT de ces patients se situait entre 212 et 308 mg/dL (5,5 et 8,0 mmol/L) et la moyenne de leur C-LDL initial était de 170 mg/dL (4,4 mmol/L). Des angiogrammes ont été enregistrés au début de l'étude ainsi qu'après 2 et 4 ans. Au total, 347 patients ont passé une angiographie au début de l'étude et ont été revus au moins une fois par la suite pour un deuxième examen. Chez les patients ayant reçu le placebo, l'aggravation des lésions athéroscléreuses était presque linéaire. Chez les patients ayant reçu la simvastatine au contraire, la progression des lésions a considérablement ralenti, comme en témoignent la variation moyenne par patient du diamètre minimum ( $p = 0,005$ ) et moyen ( $p = 0,026$ ) de la lumière des vaisseaux, mesurée dans l'angiogramme final (constituant les points d'aboutissements coprimaires indiquant respectivement une atteinte focale ou une atteinte diffuse) ainsi que le pourcentage de sténose ( $p = 0,003$ ). La simvastatine a également fait chuter substantiellement la proportion de patients présentant de nouvelles lésions (13 % avec la simvastatine contre 24 % avec le placebo,  $p = 0,009$ ) ou de nouvelles occlusions totales (5 % contre 11 %,  $p = 0,04$ ). Les [figures 4](#) et [5](#) présentent la variation moyenne, par patient, des diamètres minimum et moyen de la lumière des vaisseaux, calculée en comparant les angiogrammes d'un sous-groupe de 274 patients pour lesquels on disposait d'un angiogramme d'incidence correspondante, pris au début de l'étude ainsi qu'après 2 et 4 ans.

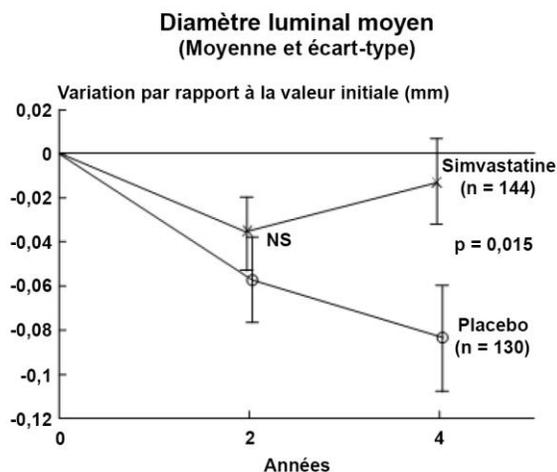


Figure 4

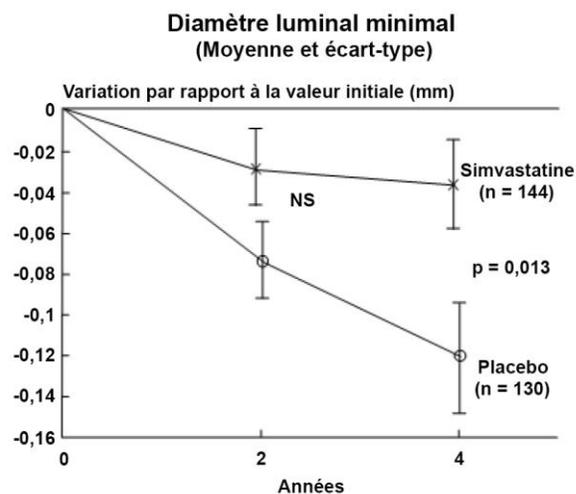


Figure 5

L'étude MAAS n'ayant pas admis les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, on ignore dans quelle mesure ses résultats peuvent être extrapolés à cette sous-population de patients.

## Enfants (10 à < 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

**Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans un essai clinique mené chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.–max.)	Sexe
PN-163	Étude à double insu contrôlée par placebo	Simvastatine 40 mg <i>hs</i> Placebo Orale 24 semaines	175	14,1 (10–17)	Garçons Filles

Dans une étude à double insu contrôlée par placebo, 175 patients (99 adolescents et 76 adolescentes ayant eu leurs premières règles) âgés de 10 à 18 ans (âge moyen de 14,1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été répartis au hasard pour recevoir la simvastatine ou un placebo pendant 24 semaines (étude de base). Pour être admis à l'étude, les patients devaient présenter un taux initial de C-LDL de 4,14 à 10,36 mmol/L (160 à 400 mg/dL) et au moins un de leurs parents devait présenter un taux de C-LDL supérieur à 4,90 mmol/L (189 mg/dL). La dose de simvastatine (à prendre une fois par jour, dans la soirée) était de 10 mg pendant les 8 premières semaines, de 20 mg pour les 8 semaines suivantes, puis de 40 mg. Dans le cadre d'une phase de prolongation de 24 semaines, 114 patients ont choisi de poursuivre le traitement et ont reçu la simvastatine à 40 mg ou le placebo.

La simvastatine a entraîné une réduction significative du taux plasmatique de cholestérol total, de C-LDL, de triglycérides et d'apolipoprotéine B (voir le [tableau 15](#)). Les résultats à 48 semaines de la phase de prolongation étaient comparables à ceux observés au cours de l'étude initiale.

Après 24 semaines de traitement, le taux moyen de C-LDL était de 3,24 mmol/L (124,9 mg/dL) [plage de 1,66 à 7,49 mmol/L (64,0 à 289,0 mg/dL)] dans le groupe traité avec la simvastatine à 40 mg, comparativement à 5,38 mmol/L (207,8 mg/dL) [plage de 3,32 à 8,65 mmol/L (128,0 à 334,0 mg/dL)] dans le groupe recevant le placebo.

L'innocuité et l'efficacité de doses quotidiennes supérieures à 40 mg n'ont pas été évaluées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme de la simvastatine administrée chez les enfants pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

**Tableau 15 – Effets hypolipidémiants de la simvastatine chez les adolescents et adolescentes atteints d’hypercholestérolémie familiale hétérozygote après 24 semaines de traitement**

TRAITEMENT	N		C TOTAL (moyenne)	C-LDL (moyenne)	C-HDL (moyenne)	TG (moyenne)	ApoB (moyenne)
Placebo	67	Variation par rapport aux valeurs initiales (%)	+1,6	+1,1	+3,6	-3,2	-0,5
		(IC <sub>95</sub> %)	(-2,2, 5,3)	(-3,4, 5,5)	(-0,7, 8,0)	(-11,8, 5,4)	(-4,7, 3,6)
		Taux initial moyen (mmol/L) [mg/dL]	7,24 [278,6]	5,49 [211,9]	1,21 [46,9]	1,02 [90,0]	1,86 g/L [186,3]
Simvastatine	106	Variation par rapport aux valeurs initiales (%)	-26,5	-36,8	+8,3	-7,9	-32,4
		(IC <sub>95</sub> %)	(-29,6, -23,3)	(-40,5, -33,0)	(4,6, 11,9)	(-15,8, 0,0)	(-35,9, -29,0)
		Taux initial moyen (mmol/L) [mg/dL]	7,03 [270,2]	5,28 [203,8]	1,24 [47,7]	0,88 [78,3]	1,80g/L [179,9]

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de simvastatine de 80 mg — <sup>P</sup>TEVA-SIMVASTATIN (Teva Canada Ltée) et Zocor<sup>®</sup> (Merck Frosst Canada & Co., Canada) —, mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs menée à l’insu, dans laquelle des sujets de sexe masculin en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des médicaments en condition de jeûne. Les données de biodisponibilité comparatives présentées dans le tableau ci-dessous proviennent des 58 sujets inclus dans les analyses statistiques.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

<b>Simvastatine (1 x 80 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	69,75 82,80 (60)	69,66 85,69 (64)	100,1	90,6 – 110,7

AUC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	76,81 89,05 (60)	75,66 93,08 (63)	101,5	91,0 – 113,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14,57 17,95 (75)	14,68 18,27 (74)	99,2	89,2 – 110,3
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,41 (76)	1,72 (87)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	9,41 (57)	10,41 (52)	—	—

<sup>1</sup> Comprimés P<sup>r</sup>TEVA-SIMVASTATIN (simvastatine) de 80 mg (Teva Canada Inc.).

<sup>2</sup> Comprimés Zocor<sup>®</sup> (simvastatine) de 80 mg (Merck Frosst Canada & Co. Canada).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

Tableau 16 – Toxicité aiguë

Simvastatine			
Animal	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	F	Orale	4411
Souris	M	Orale	3000
Souris	F	Intrapéritonéale	798
Souris	M	Intrapéritonéale	1033
Souris	F	Sous-cutanée	1800
Souris	M	Sous-cutanée	1009
Rat	F	Orale	> 5000
Rat	M	Orale	4438
Rat	F	Intrapéritonéale	705
Rat	M	Intrapéritonéale	898
Rat	F	Sous-cutanée	672
Rat	M	Sous-cutanée	1088
Chien	M/F	Orale	> 5000
Forme ouverte (acide), dihydroxylée, L-654,969			
Souris	F	Orale	1820
Souris	M	Orale	1625
Rat	F	Orale	1280
Rat	M	Orale	2080

## **Toxicité chronique**

Le tableau 17 présente un résumé des modifications importantes observées durant les études toxicologiques sur l'emploi à long terme de la simvastatine.

**Tableau 17 — Modifications importantes causées par la simvastatine**

	<b>Dose minimale toxique (mg/kg/jour)</b>	<b>Dose sans effet (mg/kg/jour)</b>
<b>CHIEN</b>		
Cataractes	50	10
Dégénérescence testiculaire	10	3
Augmentation des transaminases sériques	2	ND
<b>LAPIN</b>		
Nécrose hépatocellulaire	50	30
Nécrose des tubules rénaux	50	30
Nécrose de la vésicule biliaire	90	50
<b>RAT</b>		
Atypie hépatocellulaire	25	5
Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire	1	ND
Adénomes folliculaires thyroïdiens (femelles seulement)	25	5
Hépatomégalie (femelles seulement)	25	5
Cataractes postérieures sous-capsulaires ou complètes	120	90
<b>SOURIS</b>		
Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire	1	ND
Foie		
- adénome hépatocellulaire	100	25
- carcinome hépatocellulaire	100	25
Poumon		
- adénome	100	25
ND = Non déterminé		

Plusieurs études ont été entreprises dans le but spécifique de cerner la relation entre ces modifications et l'inhibition de l'HMG Co-A réductase, afin de mieux pouvoir évaluer les risques chez l'homme. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 11.

**Tableau 18 — Simvastatine – Principaux effets indésirables observés au cours des études d'innocuité**

**Relation avec l'inhibition de l'HMG Co-A réductase**

**Clairement liés au mode d'action**

- Modifications histomorphologiques du foie chez le rat
- Nécrose du foie, du rein et de la vésicule biliaire chez le lapin

- Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire chez les rongeurs

**Probablement liés au mode d'action**

- Élévation des transaminases sériques chez le chien
- Cataractes chez le chien

**Lien incertain ou inconnu avec le mode d'action**

- Dégénérescence testiculaire chez le chien

**Aucun lien avec l'inhibition de l'HMG Co-A réductase**

- Hépatomégalie et hypertrophie de la thyroïde chez le rat
- Adénome des cellules folliculaires thyroïdiennes chez le rat

Des cataractes ont été observées chez les chiens ayant reçu de fortes doses de simvastatine dans les études, mais leur incidence était très faible. Bien qu'il n'existe aucune corrélation claire entre l'ampleur de la baisse des lipides sériques et la formation de cataractes, il existe une ferme relation entre la formation de cataractes et la présence de taux sanguins élevés de simvastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase apparentés. Chez les chiens ayant reçu la plus petite dose (50 mg/kg/jour) entraînant la formation de cataractes, les concentrations sériques (exprimées en tant qu'inhibiteurs totaux) sont cinq fois plus élevées que celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique maximale prévue de 1,6 mg/kg (80 mg/kg, en considération d'un sujet de 50 kg). La dose de simvastatine ne produisant pas de cataractes est de 10 mg/kg/jour. Cette dose a été administrée à des chiens pendant des périodes allant jusqu'à 2 ans sans qu'aucune opacification du cristallin n'ait été observée.

De légères augmentations transitoires des transaminases sériques ont été observées chez les chiens ayant reçu de la simvastatine. Observées chez 10 % à 40 % des chiens traités, il s'agissait soit de faibles élévations chroniques, soit de pointes transitoires qui ne sont plus survenues malgré la poursuite du traitement. Aucun des chiens chez qui pareille augmentation des transaminases a eu lieu n'a présenté de symptôme de maladie et en aucun cas la hausse n'a-t-elle atteint un niveau associé à une nécrose hépatique franche, cela malgré la poursuite du traitement. Aucune modification histopathologique n'a été découverte dans le foie d'aucun des chiens ayant reçu la simvastatine.

Deux études portant sur l'innocuité de la simvastatine ont signalé des cas de dégénérescence testiculaire chez des chiens ayant reçu des doses de 30 et de 90 mg/kg/jour. Aucune des études spéciales entreprises pour clarifier la nature de ces modifications n'a été très concluante, car il s'agit d'effets peu reproductibles qui ne sont associés ni à la dose, ni aux taux de cholestérol sérique, ni à la durée du traitement. De plus, aucune modification des taux d'androgènes ou de gonadotropine n'a été associée à la simvastatine chez le chien. Ce médicament a été administré à des chiens à la dose de 50 mg/kg/jour jusqu'à deux ans durant dans certains cas, et nul animal n'a présenté d'atteinte testiculaire.

Une nécrose des muscles du squelette a été observée chez le rat à la dose de 90 mg/kg *bid*, mais outre qu'il s'agissait là d'une dose létale, cet effet n'a été signalé que dans une seule étude.

## **Carcinogénicité**

Dans les premières études menées chez le rat et la souris pour évaluer le pouvoir carcinogène de la simvastatine, les doses administrées allaient de 1 à 25 mg/kg/jour (soit 31 fois la dose maximale recommandée chez un homme de 50 kg). Aucune incidence de tumeurs associées au traitement n'a été observée chez la souris, quel qu'ait été le tissu examiné.

Une augmentation statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) de l'incidence d'adénomes folliculaires thyroïdiens a été observée chez des rates ayant reçu de la simvastatine à la dose de 25 mg/kg/jour (soit 31 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ce type de tumeur bénigne n'a été observé que chez les femelles; aucune modification semblable n'a été observée chez les mâles ou les femelles ayant reçu des doses plus faibles ([allant jusqu'à 5 mg/kg/jour], soit 3,1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ces tumeurs sont un effet secondaire qui reflète l'augmentation de la clairance de la thyroxine chez les rates, augmentation dans laquelle la simvastatine sert de médiateur. Aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres types de tumeurs n'a été observée dans quelque tissu que ce soit chez les rats ayant reçu de la simvastatine.

Dans une étude additionnelle de 73 semaines sur le pouvoir carcinogène chez la souris, l'administration de simvastatine à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, en supposant une personne de 50 kg) a produit une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Une augmentation de l'incidence d'adénomes pulmonaires a été observée aux doses de 100 et de 400 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation de l'incidence d'adénomes de la glande de Harder à la dose de 400 mg/kg/jour. La dose sans effet, établie d'après cette étude ainsi que d'après les résultats de l'étude initiale de 92 semaines chez la souris est de 25 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

Dans une étude additionnelle de 106 semaines sur le pouvoir carcinogène chez le rat, l'administration de simvastatine à des doses allant de 50 à 100 mg/kg/jour (31 à 63 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) a produit une augmentation de l'incidence de néoplasmes hépatocellulaires, augmentation reliée par ailleurs au traitement. Conformément à la valeur établie dans l'étude initiale, la dose sans effet reste de 25 mg/kg/jour (16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Une augmentation de l'incidence de lésions hyperplasiques de la thyroïde a également été observée, mais il s'agit là d'un phénomène spécifique de cette espèce animale — comme l'ont montré des études antérieures — qui n'a pas de conséquences chez l'homme.

## **Génotoxicité**

Aucun signe de mutagénicité n'a été observé dans un essai de mutagenèse avec ou sans activation métabolique hépatique (homogénéisat de souris ou de rat) effectué sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*. De plus, nul signe de génotoxicité n'a été observé non plus dans l'éluion alcaline *in vitro* de l'ADN d'hépatocytes de rat, dans un essai de mutation directe sur cellules mammaliennes V-79, dans un essai *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes du hamster chinois ou *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de la souris.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez le rat ou le lapin aux doses maximales tolérées (allant jusqu'à 25 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour respectivement, soit 16 et 6,3 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Toutefois, des malformations osseuses ont été observées chez le rat et la souris dans certaines études portant sur d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase de structure apparentée, y compris la forme  $\beta$ -hydroxylée de la simvastatine.

Chez le rat toutefois, l'administration orale d'une dose de 60 mg/kg/jour de la forme hydroxyacide — métabolite pharmacologiquement actif de la simvastatine — a entraîné, par comparaison avec le groupe témoin, une diminution du poids corporel de la mère ainsi qu'une augmentation de l'incidence de résorptions fœtales et de malformations du squelette. Des études ultérieures — dans lesquelles ce métabolite a été administré jusqu'à concurrence de 60 mg/kg/jour — ont montré que la résorption fœtale et les malformations du squelette étaient une conséquence de la toxicité maternelle (lésions de l'estomac antérieur associées à une perte de poids) spécifique des rongeurs et qu'il était très peu probable qu'elles procédassent d'un effet direct sur le développement du fœtus. Bien qu'aucune étude n'ait été menée avec la simvastatine, l'administration, à des rates enceintes, de 80 mg/kg/jour et de 400 mg/kg/jour d'un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase de structure similaire (soit 10 et 52 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) a entraîné une réduction des taux plasmatiques de mévalonate chez le fœtus.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie de ZOCOR® (comprimés de simvastatine de 10, 20 et 40 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 272761, Organon Canada Inc., 27 juillet 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrTEVA-SIMVASTATIN

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-SIMVASTATIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-SIMVASTATIN**.

#### À quoi TEVA-SIMVASTATIN sert-il?

**TEVA-SIMVASTATIN** est utilisé en association avec une modification des habitudes alimentaires pour :

- abaisser les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides (corps gras); et
- réduire le blocage d'une ou de plusieurs artères;

chez les adultes et les enfants (de 10 à < 18 ans). Chez les adultes, **TEVA-SIMVASTATIN** peut réduire les risques associés à la coronaropathie (CP), comme la crise cardiaque, l'AVC ou le décès.

#### Comment TEVA-SIMVASTATIN agit-il?

La simvastatine appartient à une classe de médicaments connus sous le nom de « statines » et plus précisément appelés inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Les statines empêchent le foie de produire l'HMG Co-A réductase, enzyme dont l'organisme a besoin pour la fabrication du cholestérol. **TEVA-SIMVASTATIN** est utilisé en association avec une modification des habitudes alimentaires pour aider à maîtriser les taux de cholestérol sanguin. Les médicaments de ce type sont prescrits **en complément** d'un régime alimentaire particulier et d'autres mesures et **non comme substitut** de ces derniers.

#### Quels sont les ingrédients de TEVA-SIMVASTATIN?

Ingrédient médicinal : Simvastatine

Ingrédients non médicinaux : Acide ascorbique, acide citrique monohydraté, amidon pré-gélinifié, cellulose microcristalline, hydroxyanisole butylé, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

Enrobage des comprimés :

TEVA-SIMVASTATIN à 5 mg : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et polysorbate 80.

TEVA-SIMVASTATIN à 10 mg : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylèneglycol et triacétate de glycérol/triacétine.

TEVA-SIMVASTATIN à 20 mg : dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80 et triacétate de glycérol/triacétine.

TEVA-SIMVASTATIN à 40 mg et à 80 mg : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et polysorbate 80.

**TEVA-SIMVASTATIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 5 mg (chamois), 10 mg (pêche), 20 mg (brun clair), 40 mg (rouge brique) et 80 mg (rouge brique)

**Vous ne devez pas prendre TEVA-SIMVASTATIN si :**

- vous êtes allergique à la simvastatine ou à tout autre ingrédient non médicinal de TEVA-SIMVASTATIN;
- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou vous planifiez une grossesse; si vous devenez enceinte pendant le traitement par TEVA-SIMVASTATIN, cessez IMMÉDIATEMENT de prendre le médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- vous avez une maladie active du foie;
- vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :
  - certains antifongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole);
  - certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (nelfinavir, ritonavir ou saquinavir);
  - certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C (bocéprévir ou télaprévir);
  - certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine ou télithromycine);
  - médicaments contenant du cobicistat;
  - néfazodone, médicament utilisé pour le traitement de la dépression;
  - gemfibrozil, médicament utilisé pour abaisser les taux de cholestérol;
  - cyclosporine, médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation;
  - danazol, médicament utilisé pour traiter l'endométriose ou la maladie fibrokystique du sein.

**Avant de prendre TEVA-SIMVASTATIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous êtes diabétique ou êtes à risque de diabète
- vous avez un problème de thyroïde
- vous consommez des boissons alcoolisées régulièrement, à raison de **trois verres ou plus** par jour
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris certains médicaments tels que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine ou la rosuvastatine
- vous faites des activités physiques intenses
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux
- vous avez subi une intervention chirurgicale ou une autre forme de lésions tissulaires, ou vous devez vous faire opérer prochainement
- vous prenez un autre hypocholestérolémiant, comme des fibrates (fénofibrate), de la niacine ou de l'ézétimibe
- vous êtes d'origine asiatique
- vous avez 65 ans ou plus
- vous vous sentez faible ou frêle
- vous présentez ou avez présenté une myasthénie grave (une maladie qui cause une faiblesse généralisée des muscles, y compris les muscles des yeux et, dans certains cas, les muscles utilisés pour respirer), car les statines peuvent entraîner l'apparition d'une myasthénie ou l'aggraver.

#### **Autres mises en garde pertinentes**

**Grossesse :** TEVA-SIMVASTATIN ne doit pas être employé durant la grossesse, car il peut nuire au bébé à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par TEVA-SIMVASTATIN. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, cessez de prendre TEVA-SIMVASTATIN et communiquez avec votre professionnel de la santé **immédiatement**.

**Troubles musculaires (myopathie ou rhabdomyolyse) :** TEVA-SIMVASTATIN augmente le risque de troubles musculaires graves. En cas de douleur, de sensibilité ou de faiblesse musculaires inexpliquées, communiquez avec votre professionnel de la santé **immédiatement**, surtout si vous faites de la fièvre.

**Analyses et bilans de santé :** Il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse passer des tests de sang avant le début du traitement par TEVA-SIMVASTATIN, puis périodiquement par la suite. Ces tests servent à :

- mesurer les taux de cholestérol et autres lipides dans votre sang;
- vérifier que votre foie fonctionne adéquatement.

Selon les résultats de ces tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose, suspendre votre traitement ou y mettre fin définitivement.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**TEVA-SIMVASTATIN ne doit pas être pris avec les agents suivants :**

- certains antifongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (nelfinavir, ritonavir ou saquinavir);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C (bocéprévir ou télaprévir);
- certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine ou télichromycine);
- médicaments contenant du cobicistat;
- néfazodone, médicament utilisé pour le traitement de la dépression;
- gemfibrozil, médicament utilisé pour abaisser les taux de cholestérol;
- cyclosporine, médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation;
- danazol, médicament utilisé pour traiter l'endométriose ou la maladie fibrokystique du sein.

La prise de TEVA-SIMVASTATIN avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut causer de graves interactions médicamenteuses. En cas de doute, Consultez votre professionnel de la santé.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-SIMVASTATIN :**

- Fibrates (comme le fénofibrate ou le bézafibrate), qui sont des médicaments utilisés pour abaisser les taux de lipides sanguins
- Amiodarone, médicament utilisé pour le traitement des battements cardiaques irréguliers
- Vérapamil, diltiazem ou amlodipine, médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine et d'autres affections cardiaques
- Lomitapide, médicament utilisé pour traiter un type rare et grave de trouble du cholestérol d'origine génétique
- Niacine
- Daptomycine, médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes compliquées de la peau et du sang
- Colchicine, médicament utilisé pour le traitement de la goutte

- Cholestyramine, agent employé pour abaisser les taux de cholestérol
- Anticoagulants, comme la warfarine ou la coumarine, qui sont des médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- Digoxine, médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques
- Jus de pamplemousse, dont il faut éviter la consommation pendant le traitement par TEVA-SIMVASTATIN

### Utilisation de TEVA-SIMVASTATIN

- Prenez TEVA-SIMVASTATIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- On recommande de prendre TEVA-SIMVASTATIN pendant le repas du soir.
- Respectez toutes les recommandations de votre professionnel de la santé en matière d'alimentation, d'activité physique et de surveillance du poids.
- Évitez de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement par TEVA-SIMVASTATIN.
- Respectez vos rendez-vous avec votre professionnel de la santé, afin qu'il puisse procéder à vos analyses sanguines et surveiller l'amélioration de votre état de santé à intervalles appropriés.

### Dose habituelle

La dose de TEVA-SIMVASTATIN qui vous a été prescrite dépend de votre état de santé et/ou de votre taux de cholestérol sanguin. Votre professionnel de la santé pourrait la modifier en fonction de votre réponse à TEVA-SIMVASTATIN.

- La dose habituelle pour les **adultes** est de 5 mg à 40 mg une fois par jour en soirée.
- La dose habituelle pour les **enfants** (de 10 à < 18 ans) est de 10 mg à 40 mg une fois par jour en soirée. La dose maximale recommandée est de 40 mg par jour.

### Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-SIMVASTATIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose oubliée et prenez la suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux comprimés en même temps pour compenser votre oubli.

## Effets secondaires possibles de TEVA-SIMVASTATIN

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-SIMVASTATIN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

- Toux persistante ou essoufflement
- Dysfonction érectile
- Reflux d'acide
- Constipation
- Diarrhée
- Gaz
- Nausées
- Douleur ou malaise abdominaux
- Vomissements
- Confusion
- Étourdissements
- Maux de tête
- Perte de mémoire
- Trouble de la mémoire
- Perte de cheveux
- Démangeaisons cutanées
- Éruptions cutanées ou buccales (lichen)
- Troubles du sommeil
- Faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
<b>Trouble hépatique :</b> Jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urines foncées			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			
<p><b>Troubles musculaires :</b></p> <p>- <b>Myalgie</b> (douleur musculaire) : Courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables</p> <p>- <b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscles endommagés) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur thé)</p> <p>Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre et d'une sensation de malaise général.</p>		√	
<p><b>Myasthénie grave</b> (faiblesse musculaire) :</p> <p><b>Symptômes généralisés :</b> difficulté à parler, à mâcher et à avaler, ou faiblesse touchant les bras et les jambes et, dans certains cas, les muscles utilisés pour respirer</p> <p><b>Symptômes oculaires</b> (touchant les yeux) : faiblesse ou affaissement d'une ou des deux paupières entraînant des troubles de la vision</p>			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<p><b>Troubles sanguins :</b></p> <p><b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse</p> <p><b>Leucopénie</b> (diminution du</p>		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
nombre de globules blancs) : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes pseudo-grippaux <b>Thrombocytopénie</b> (faible quantité de plaquettes dans le sang) : Apparition de bleus ou saignement plus long que d'habitude lors d'une blessure, fatigue et faiblesse			
<b>Dépression</b> (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.		√	
<b>Hyperglycémie</b> (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vue brouillée et fatigue	√		
<b>Pneumopathie interstitielle</b> (maladie caractérisée par l'inflammation et la cicatrisation anormale du tissu pulmonaire) : Essoufflement au repos, qui s'aggrave à l'effort, toux sèche		√	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
pancréas) : Douleur abdominale haute, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

Conservez vos comprimés à la température ambiante (15°C – 30°C), dans leur emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Évitez de les laisser dans un endroit humide, comme la salle de bain ou la cuisine.

Rangez tous vos médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-SIMVASTATIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le

médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : Le 20 février 2024