

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-SIMVASTATIN**

(Comprimés de simvastatine, USP)

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg

Régulateur du métabolisme lipidique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON
Canada
M8Z 2S6

Date de révision : le 31 juillet 2019

Numéro de la demande : 230095

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ÉTUDES CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	41
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES	51
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	56

PrMYLAN-SIMVASTATIN

(Comprimés de simvastatine, USP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	Acide ascorbique, acide citrique, amidon pré-gélatinisé, alcool déshydraté, butylhydroxyanisole, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN à 5 mg renferment également polydextrose; à 5, 10, 40 et 80 mg - triacétine; à 5 et à 20 mg - polyéthylène glycol; à 5, 10, 20, 40 et 80 mg - de l'oxyde ferrique rouge; à 5, 10 et 20 mg - de l'oxyde ferrique jaune; à 20 mg - de l'oxyde ferrique noir.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Chez les patients présentant un risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronarienne ou d'une autre maladie artérielle occlusive et chez les patients de plus de 40 ans qui ont reçu un diagnostic de diabète, MYLAN-SIMVASTATIN (simvastatine) est indiqué pour :

- réduire le risque de mortalité générale car il diminue la mortalité d'origine coronarienne;
- réduire le risque d'infarctus du myocarde;
- réduire le risque d'accident vasculaire ischémique cérébral.

Cette indication s'applique aux patients présentant un risque élevé d'événements coronariens, quels que soient leurs taux lipidiques.

Chez les patients hypercholestérolémiques qui sont atteints de maladie coronarienne, simvastatin ralentit la progression de l'athérosclérose coronarienne et réduit le nombre de nouvelles lésions et de nouvelles occlusions complètes.

Hyperlipidémie

MYLAN-SIMVASTATIN est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, équivalant au moins à la phase 1 du régime de l'American Heart Association (AHA), pour abaisser les taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (type IIa)* ou d'hyperlipidémie mixte (type IIb)*, lorsque la réponse au traitement diététique et aux autres mesures non pharmacologiques est insuffisante. MYLAN-SIMVASTATIN (à des doses comprises entre 5 et 80 mg par jour) réduit de 19 % à 36 % le taux de cholestérol total, de 26 % à 47 % le taux de LDL-cholestérol, de 19 % à 38 % le taux d'apolipoprotéine B et de 12 % à 33 % le taux de triglycérides, chez les patients atteints d'hyperlipidémie légère, modérée ou grave (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson). simvastatin permet aussi d'augmenter de 8 % à 16 % le taux de HDL-cholestérol et ainsi de réduire les rapports LDL-cholestérol/HDL-cholestérol et cholestérol total/HDL-cholestérol.

Il existe peu de données sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFho). Dans une étude clinique contrôlée menée auprès de 12 patients, simvastatine administré à la dose de 40 et de 80 mg par jour, a réduit respectivement de 12 % et de 23 % le taux de cholestérol total, de 14 % et de 25 % le taux de LDL-cholestérol et de 14 % et de 17 % le taux d'apolipoprotéine B. La réduction du taux de LDL-cholestérol a été de 41 % chez un patient qui avait reçu la dose de 80 mg par jour et qui présentait une absence d'activité des récepteurs des LDL-cholestérol (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Après avoir établi que l'élévation des lipides plasmatiques est primitive et non pas secondaire à des affections sous-jacentes telles qu'un diabète mal équilibré, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une maladie hépatique ou des dysprotéïnémies, il faudrait s'assurer, chez les patients pour qui l'on envisage un traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, que le taux élevé de cholestérol sérique total résulte d'un taux élevé de LDL-cholestérol. Cette précaution est particulièrement importante chez les patients dont le taux de triglycérides totaux est supérieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL) ou qui présentent des concentrations anormalement élevées de HDL-cholestérol; dans ce cas, les fractions lipoprotéiniques autres que les LDL peuvent contribuer de façon significative à la hausse du taux de cholestérol total, sans qu'il y ait augmentation notable du risque de maladie cardiovasculaire. Chez la plupart des patients, on détermine la valeur du LDL-cholestérol à l'aide de l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{LDL-cholestérol (mmol/L)} &= \text{Cholestérol total} - [(0,37 \times \text{triglycérides}) + \text{HDL-cholestérol}]^{**} \\ \text{LDL-cholestérol (mg/dL)} &= \text{Cholestérol total} - [(0,16 \times \text{triglycérides}) + \text{HDL-cholestérol}] \end{aligned}$$

Lorsque le taux de triglycérides totaux est supérieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL), cette équation est cependant moins précise. Chez ces patients, la mesure du LDL peut s'effectuer au moyen de l'ultracentrifugation.

* 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*, 276, 1967, p. 148-156.

**DeLong, D.M. et coll., « A comparison of methods », *JAMA*, 256, 1986, p. 2372-2377.

Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

MYLAN-SIMVASTATIN est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire pour abaisser les taux de cholestérol total, de LDL-C, 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 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpiquée des transaminases sériques.
- Femmes enceintes et femmes qui allaitent. 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). MYLAN-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. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, il importe de cesser immédiatement la prise du médicament et d'avertir la patiente des effets nuisibles possibles pour le fœtus. 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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, télichromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Administration concomitante de gemfibrozil, de cyclosporine ou de danazol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'entreprendre un traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, on doit tenter d'abaisser le taux de cholestérol sérique par un régime alimentaire et des exercices appropriés, par une perte de poids chez les personnes qui font de l'embonpoint et chez les obèses, et par le traitement de toute affection sous-jacente qui puisse provoquer l'hypercholestérolémie (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). On doit recommander aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront ultérieurement d'un traitement antérieur avec MYLAN-SIMVASTATIN ou avec tout autre hypolipémiant.

En prévention primaire, on n'a pas évalué l'effet des changements attribuables à la simvastatine à l'égard des taux de lipoprotéines, telle la réduction du cholestérol sérique, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la mortalité générale.

En raison d'un risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse, notamment durant la première année du traitement, l'administration quotidienne d'une dose de 80 mg de MYLAN-SIMVASTATIN est déconseillée (voir Effets sur les muscles). Le recours à d'autres stratégies thérapeutiques doit donc être envisagé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie).

Système endocrinien/métabolisme

Effet sur les taux de CoQ₁₀ (ubiquinone) : On a observé une diminution importante des concentrations plasmatiques de CoQ₁₀ chez les patients traités avec simvastatin et d'autres statines. L'importance clinique d'une carence éventuelle en CoQ₁₀ provoquée à long terme par les composés de cette classe n'a toutefois pas été établie (voir RÉFÉRENCES).

Effet sur les lipoprotéines (a) : Chez certains patients, l'effet bénéfique attribuable à la réduction du taux de cholestérol total et du taux de LDL-cholestérol peut être partiellement atténué par une hausse concomitante du taux de lipoprotéines (a) [Lp(a)]. Des études sont en cours pour évaluer l'importance des variations plasmatiques des Lp(a). Par conséquent, tant que l'on ne disposera pas de nouvelles données, on propose de mesurer, si possible, les taux sériques de Lp(a) chez les patients traités avec MYLAN-SIMVASTATIN.

Système endocrinien/métabolisme : Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diminuent la synthèse du cholestérol et, comme tel, peuvent théoriquement entraver l'élaboration des hormones stéroïdes surrénaliennes et sexuelles. Les résultats d'études cliniques ont montré que la simvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ne réduisent pas les concentrations plasmatiques du cortisol, n'altèrent pas la réserve surrénalienne et n'abaissent pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Toutefois, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité des hommes n'ont pas encore été évalués chez un nombre suffisant de patients. Les effets, s'il y a lieu, sur l'axe hypophysio-gonadique sont inconnus chez la femme non ménopausée.

Il faut évaluer soigneusement les patients traités à la simvastatine qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien. Il faut user de prudence lorsqu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre agent indiqué pour abaisser la cholestérolémie est administré à des patients recevant d'autres médicaments (par exemple la spironolactone ou la cimétidine) pouvant diminuer le taux des hormones stéroïdes endogènes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des augmentations du taux sérique d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun ont été signalées avec les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA 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.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Lors des études cliniques, on a observé une augmentation marquée et persistante des transaminases sériques (jusqu'à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) chez 1 % des patients adultes traités avec la simvastatine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Analyses de laboratoire). À l'interruption du traitement, les taux de transaminases sont habituellement revenus lentement à leurs valeurs initiales. Ces augmentations n'étaient pas associées à un ictère ni à d'autres signes ou symptômes. On n'a pas constaté d'hypersensibilité. Certains de ces patients présentaient des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique avant le traitement avec la simvastatine, consommaient des quantités importantes d'alcool, ou présentaient ces deux caractéristiques à la fois.

Au cours de l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (voir ÉTUDES CLINIQUES), on n'a pas observé de différence significative entre le groupe traité avec la simvastatine et le groupe ayant reçu le placebo (14 [0,7 %] contre 12 [0,6 %]) quant au nombre de patients ayant présenté à plus d'une reprise une élévation des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale. Les élévations isolées (à une seule occasion) de la SGPT (ALAT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ont été nettement plus fréquentes dans le groupe traité avec la simvastatine, durant la première année de l'étude seulement (20 contre 8, $p = 0,023$). L'élévation des transaminases a entraîné l'interruption du traitement chez 8 patients du groupe simvastatine ($n = 2221$) et chez 5 patients du groupe placebo ($n = 2223$). Parmi les 1 986 patients de l'étude 4S qui ont été traités avec la simvastatine et qui présentaient au début du traitement des résultats normaux lors des tests de la fonction hépatique, seulement 8 (0,4 %) ont subi une élévation des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale ou ont interrompu leur traitement en raison de cette élévation pendant la durée médiane de 5,4 ans de l'étude. Tous les patients de l'étude ont reçu une dose initiale de 20 mg de simvastatine; chez 37 % des patients, cette dose a toutefois été augmentée à 40 mg.

Dans deux études cliniques contrôlées d'une durée de 6 mois menées auprès de 1105 patients, une hausse persistante des transaminases hépatiques, attribuable au médicament, a été observée à une fréquence de 0,7 % pour la dose de 40 mg et de 1,8 % pour la dose de 80 mg.

Dans l'étude HPS (Heart Protection Study) (voir ÉTUDES CLINIQUES) au cours de laquelle 20 536 patients ont été répartis au hasard pour recevoir la simvastatine 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 la simvastatine 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. On doit surveiller plus attentivement les patients chez qui l'on constate une élévation du taux de transaminases sériques; dans ce cas, on devra refaire les mesures le plus tôt possible, puis les répéter à des intervalles plus rapprochés.

Si les taux de transaminases ont tendance à augmenter, notamment s'ils atteignent des valeurs équivalant à trois fois la limite supérieure de la normale et s'y maintiennent, il faut interrompre la prise du médicament. Signalons que l'ALAT peut provenir des muscles et que, par conséquent, une augmentation du taux d'ALAT et de créatine kinase pourrait indiquer une myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles).

De rares cas d'insuffisance hépatique, fatale ou non, ont été rapportés après la commercialisation du produit chez les patients qui prenaient de la simvastatine, peu importe la dose. Si le patient présente une lésion hépatique grave, accompagnée de symptômes cliniques ou d'une hyperbilirubinémie ou d'un ictère au cours du traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, ce dernier doit être immédiatement interrompu. Si aucune autre cause ne peut être établie, le patient ne doit pas recommencer à prendre MYLAN-SIMVASTATIN.

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, MYLAN-SIMVASTATIN devrait être administré avec prudence aux patients qui consomment des quantités importantes d'alcool ou qui ont des antécédents de maladie hépatique, ou qui présentent ces deux caractéristiques à la fois. Une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sont des contre-indications à l'administration de MYLAN-SIMVASTATIN; si l'un de ces troubles survient au cours du traitement, on doit interrompre la prise du médicament.

Des élévations modérées des transaminases sériques (moins de trois fois la limite supérieure de la normale) ont été rapportées après un traitement avec la simvastatine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces anomalies n'étaient pas spécifiques à l'administration de la simvastatine et ont été également observées avec d'autres hypolipémiants comparables. Apparaissant généralement au cours des 3 premiers mois de traitement avec la simvastatine, elles ont été de nature transitoire et n'ont été accompagnées d'aucun symptôme. En outre, elles n'ont pas motivé l'interruption du traitement.

Effets sur les muscles

Myopathie/rhabdomyolyse : On a rapporté 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-CoA 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 à la simvastatine ou chez qui la dose de ce médicament est augmentée du risque de myopathie et les aviser de rapporter immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, 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 avec la simvastatine ou chez qui la dose de ce médicament est augmentée. On devrait

procéder au dosage du taux de créatine kinase chez les patients qui présentent des signes ou symptômes évocateurs d'une myopathie. **Le traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN devrait être interrompu immédiatement lors d'une élévation marquée de la créatine kinase ou lorsqu'une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.** 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 EFFETS INDÉSIRABLES). Le dosage périodique de la créatine kinase est recommandé chez les patients dont on augmente la dose à 80 mg. Cependant, cette mesure ne permet pas toujours de prévenir la survenue d'une myopathie. La myopathie évolue parfois vers une rhabdomyolyse, une affection qui a rarement entraîné la mort, accompagnée ou non d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie. Un taux plasmatique élevé d'inhibiteurs de l'HMG-CoA 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire observée avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Utilisation concomitante de 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

On doit cesser ou interrompre temporairement le traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN chez les patients présentant des troubles graves et aigus évocateurs d'une myopathie ou favorisant le développement d'une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, trouble grave du métabolisme endocrinien et de l'équilibre électrolytique et convulsions réfractaires).

Comme on l'observe avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque de

myopathie et de rhabdomyolyse est lié à la dose du médicament. Dans une base de données d'études cliniques menées chez 41 413 patients traités avec simvastatine dont 24747 (environ 60 %) ont participé à des études dont la durée médiane du suivi était d'au moins 4 ans, l'incidence 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 études 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 (l'étude SEARCH), menée auprès de 12064 patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et traités au moyen de simvastatin à 80 mg/jour (durée moyenne du suivi de 6,7 ans), l'incidence de la myopathie était d'environ 1,0 %, comparativement à 0,02 % chez les patients recevant simvastatin à 20 mg/jour. 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 recevant de la simvastatine à raison de 80 mg par jour, comparativement à ceux recevant d'autres traitements à base de statines ayant des effets similaires sur la réduction du taux de LDL-C. Par conséquent, l'administration quotidienne de 80 mg de simvastatine est déconseillée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La dose de 80 mg de simvastatine ne devrait être administrée qu'aux patients qui prennent cette dose depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire ou à ceux qui présentent un risque élevé de complications cardiovasculaires et qui ne tolèrent aucune autre statine et chez qui les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

Parmi les patients chez qui la rhabdomyolyse est apparue lors d'un traitement avec la simvastatine, un grand nombre présentaient des antécédents médicaux complexes, notamment une insuffisance rénale résultant généralement d'un diabète de longue date. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite. On devrait interrompre temporairement le traitement avec la simvastatine, c'est-à-dire quelques jours avant de procéder à une chirurgie majeure non urgente, ou encore lorsque survient une affection grave ou lorsqu'il faut pratiquer une intervention chirurgicale d'urgence.

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-CoA réductase sont administrés conjointement avec des médicaments qui affectent leur métabolisme dépendant de l'isoforme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le risque de myopathie et de 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 avec ces médicaments (voir CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Gemfibrozil, cyclosporine ou danazol : La prise concomitante de ces médicaments et de simvastatine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Autres médicaments : Les fibrates autres que le gemfibrozil (voir CONTRE-INDICATIONS) ou le fénofibrate, l'amiodarone, les bloqueurs des canaux calciques (vérapamil, diltiazem et amlodipine), l'acide fusidique¹, la niacine, le lomitapide et le grazoprévir/elbasvir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions médicamenteuses).

Daptomycine : La daptomycine et les inhibiteurs de l'HMG-CoA 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. Par conséquent, on doit interrompre temporairement l'administration de ZOCOR chez les patients qui prennent de la daptomycine, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions médicamenteuses).

Myopathie nécrosante à médiation immunitaire

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

- une faiblesse 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 musculaires révélant une myopathie nécrosante sans inflammation importante;
- une amélioration de l'état du patient grâce à l'administration d'agents immunosuppresseurs

Troubles ophtalmiques

Les données recueillies à long terme au cours des études cliniques n'indiquent pas que la

simvastatine exerce un effet défavorable sur le cristallin humain.

Fonction rénale

Étant donné que l'excrétion rénale de MYLAN-SIMVASTATIN est très faible, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il faut évaluer le patient avec soin si l'on envisage d'administrer une dose supérieure à 10 mg par jour et, si cette dose est jugée essentielle, l'administrer avec prudence. Ces recommandations sont fondées sur les études effectuées avec la lovastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets 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. **Il faut user de prudence lorsque des patients atteints d'hypercholestérolémie grave présentent aussi une insuffisance rénale importante ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

Peau

Il semble que quelques cas d'éosinophilie et d'éruptions cutanées soient associés au traitement avec la simvastatine. Par conséquent, lorsqu'une hypersensibilité est soupçonnée, on conseille d'interrompre l'administration de MYLAN-SIMVASTATIN.

Populations particulières

Femmes enceintes : MYLAN-SIMVASTATIN est contre-indiqué durant la grossesse (voir TOXICOLOGIE, Études - Reproduction et effets tératogènes).

L'innocuité de simvastatine n'a pas été établie chez les femmes enceintes. De plus, aucune étude clinique contrôlée n'a été menée dans cette population. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après l'exposition intra-utérine du fœtus à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Cependant, selon le suivi effectué chez environ 200 femmes enceintes qui avaient pris la simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase de structure apparentée lors du premier trimestre de la grossesse, la fréquence des anomalies congénitales a été comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses analysées a été statistiquement suffisant pour éliminer la possibilité que la fréquence des anomalies congénitales atteigne 2,5 fois ou plus la fréquence initiale.

Bien qu'aucune donnée n'ait montré que la fréquence des anomalies congénitales chez les enfants de patientes ayant pris simvastatin ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase de structure apparentée soit différente de celle observée dans la population générale, la prise de MYLAN-SIMVASTATIN pendant la grossesse peut entraîner chez le fœtus une réduction du taux de mévalonate, un précurseur de la synthèse du cholestérol. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'interruption temporaire d'un traitement hypolipidémiant durant la grossesse ne devrait normalement avoir que peu de répercussions sur les risques à long terme liés à l'hypercholestérolémie primitive. C'est pourquoi MYLAN-SIMVASTATIN ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, chez celles qui essaient de le devenir ou encore chez celles qui

croient l'être. On doit interrompre le traitement au moyen de MYLAN-SIMVASTATIN pendant la grossesse ou jusqu'à ce qu'on puisse confirmer que la patiente n'est pas enceinte (voir CONTRE-INDICATIONS et RÉFÉRENCES).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Cependant, comme c'est le cas de nombreux médicaments, et en raison du risque de réactions défavorables graves chez le nourrisson, les patientes qui prennent MYLAN-SIMVASTATIN ne devraient pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de la simvastatine chez les patients de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique contrôlée réalisée 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ; EFFETS INDÉSIRABLES ; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit recommander aux adolescentes d'utiliser un mode de contraception approprié pendant leur traitement au moyen de la simvastatine (voir CONTRE-INDICATIONS ; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). La simvastatine n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 10 ans ni chez les adolescentes avant leurs premières règles.

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les patients de plus de 65 ans qui ont reçu de la simvastatine lors des études cliniques contrôlées, l'efficacité de simvastatine, évaluée par la réduction des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol, est apparue semblable à celle observée dans la population générale. On n'a pas noté non plus de différences dans la fréquence globale et la gravité des réactions défavorables, tant sur le plan clinique qu'au niveau des résultats des tests de laboratoire. **Cependant, dans une étude clinique réalisée chez des patients traités au moyen de la simvastatine à 80 mg/jour, les patients âgés de 65 ans et plus présentaient un risque accru de myopathie, comparativement à ceux de moins de 65 ans.**

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. **Il faut user de prudence lorsque des patients atteints d'hypercholestérolémie grave présentent aussi une insuffisance rénale importante, sont âgés ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

Les personnes âgées peuvent être plus susceptibles de présenter une myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles – Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse).

Surveillance et analyses de laboratoire

Dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient traité avec MYLAN-SIMVASTATIN, on devrait déterminer les taux de transaminases sériques et de créatine kinase d'origine cardiaque et non cardiaque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les résultats d'études 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 davantage, ont montré que la simvastatine est généralement bien tolérée et que les effets indésirables du médicament sont habituellement légers et transitoires.

Lors des études cliniques contrôlées effectuées avant la commercialisation de la simvastatine, 1,0 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause d'effets indésirables attribuables à ce médicament.

Les effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 0,5$ % parmi 2361 patients traités avec la simvastatine dans le cadre d'études cliniques contrôlées effectuées avant la commercialisation du produit, et considérés comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

	SIMVASTATIN (n=2361) %
Appareil gastro-intestinal	
Douleur abdominale	2,2
Régurgitation acide	0,5
Constipation	2,5
Dyspepsie	0,6
Diarrhée	0,8
Flatulence	2,0
Nausées	1,1
Système nerveux	
Céphalées	1,0
Peau	
Éruptions cutanées	0,7
Divers	
Asthénie	0,8

Au cours de l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et ÉTUDES CLINIQUES) d'une durée médiane de 5,4 ans qui englobait 4444

patients recevant 20 ou 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.

Troubles ophtalmiques : Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles ophtalmiques.

Analyses de laboratoire : On a observé une augmentation marquée et persistante des transaminases sériques (ALAT, ASAT). Signalons que l'ALAT peut provenir des muscles et que, par conséquent, une augmentation du taux d'ALAT et de créatinine kinase pourrait indiquer une myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles).

Environ 5,0 % des patients ont présenté une élévation du taux de créatine kinase (CK) atteignant, en une occasion ou plus, une valeur au moins trois fois supérieure à la normale. Cette augmentation était attribuable à la fraction non cardiaque de la CK. Une myopathie a rarement été rapportée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les constantes biologiques).

Effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques non contrôlées ou après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, indépendamment du lien de causalité, soit dans des études cliniques non contrôlées avec la simvastatine, soit après la commercialisation du produit.

Troubles endocriniens

Des augmentations du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec simvastatine. Des cas de diabète ont été signalés avec l'utilisation de statines, y compris simvastatine.

Appareil gastro-intestinal

Vomissements

Fonction hématologique

Anémie

Leucopénie

Purpura

Fonctions hépatique/pancréatique

Hépatite

Cas rapportés d'insuffisance hépatique ayant eu une issue fatale ou non et ayant nécessité une greffe de foie, peu importe la dose

Ictère

Pancréatite

Analyses de laboratoire

Élévations de la phosphatase alcaline et de la γ -glutamyl-transpeptidase
Augmentation des taux d'HbA_{1c} et de la glycémie sérique à jeun

Effets sur les muscles

Rhabdomyolyse
Crampes musculaires
Myalgie

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire associés à l'utilisation de statines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Effets sur les muscles**).

Système nerveux

Étourdissements
Paresthésie

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique accompagnée de faiblesse musculaire ou de troubles sensoriels ont été rapportés (voir RÉFÉRENCES).

De rares cas de troubles cognitifs (p. ex. perte de mémoire, tendance à oublier, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à la prise de la simvastatine ont été rapportés après la commercialisation du produit, peu importe la dose. Ces troubles cognitifs ont été rapportés avec toutes les statines. Ces troubles sont généralement bénins et disparaissent avec l'interruption du traitement avec la statine. Le délai avant la manifestation des symptômes peut varier (de 1 jour à des années) et il en va de même pour leur disparition (durée médiane de 3 semaines).

Appareil respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle

Troubles psychiatriques

Dépression
Insomnie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Dysfonction érectile

Sensibilité

On a signalé, quoique rarement, un syndrome d'hypersensibilité caractérisé par la présence de quelques-uns des signes suivants :

- Anaphylaxie
- Angioedème
- Arthralgie
- Arthrite
- Dermatomyosite
- Dyspnée
- Éosinophilie
- Augmentation de la vitesse de sédimentation
- Fièvre
- Bouffées vasomotrices
- Syndrome lupoïde
- Malaise
- Photosensibilité
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Thrombopénie
- Urticaire
- Vascularite

Peau

Érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens-Johnson

Éruptions cutanées

Prurit

Alopécie

Autres

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés lors des études cliniques avec la simvastatine, ils ont été rapportés à la suite du traitement avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: anorexie, hypospermie, gynécomastie, troubles psychiques, y compris l'anxiété, et troubles du sommeil, y compris cauchemars.

Enfants (âgés de 10 à 17 ans)

Dans une étude réalisée auprès d'enfants de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil d'innocuité et de tolérance observé dans le groupe traité au moyen de la simvastatine était généralement comparable à celui noté dans le groupe recevant le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants ; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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 MYLAN-SIMVASTATIN 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.

Médicaments contre-indiqués

L'utilisation concomitante de ces médicaments est contre-indiquée :

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : La simvastatine est un substrat du CYP3A4. Cependant, comme elle n'exerce pas d'activité inhibitrice sur l'isoforme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4), elle ne devrait pas influencer sur les taux plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par les enzymes du système CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). Par conséquent, chez les patients traités avec la simvastatine, le risque de myopathie peut être augmenté par la prise de puissants inhibiteurs du CYP3A4 qui accroissent l'activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase. L'administration concomitante de médicaments reconnus pour leur effet inhibiteur puissant sur le CYP3A4 (comme l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, le bocéprévir, le télaprévir et la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Gemfibrozil, cyclosporine ou danazol : La prise concomitante de ces médicaments et de simvastatine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Autres interactions médicamenteuses

Acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) : L'acide fusidique ne doit pas être administré en association avec les statines. On a rapporté des cas de rhabdomyolyse (dont certains ont été fatals) 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 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). Dans les cas où l'utilisation de l'acide fusidique à action générale est jugée essentielle, le traitement au moyen de la simvastatine doit être interrompu pour la durée du traitement au moyen de l'acide fusidique. Dans les cas exceptionnels nécessitant un traitement prolongé au moyen de l'acide fusidique, par exemple pour traiter une infection grave, il est nécessaire que le médecin justifie 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 surveillance étroite.

Autres fibrates : Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (voir CONTRE-INDICATIONS) ou le fénofibrate, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour; 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 user de prudence lorsqu'on prescrit le fénofibrate conjointement avec la simvastatine, car ces médicaments pris individuellement peuvent entraîner une myopathie. L'ajout d'un fibrate à la simvastatine

n'entraîne qu'une légère réduction additionnelle du taux de LDL-C, mais permet une réduction et une augmentation plus marquées des taux de triglycérides et de HDL-C, respectivement. Lors d'études cliniques à court terme menées 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.

Amiodarone : Dans une étude clinique, des cas de myopathie sont survenus chez 6 % des patients ayant reçu la simvastatine à 80 mg et 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bloqueurs des canaux calciques

- **Vérapamil ou diltiazem :** Dans une étude clinique, les patients qui ont pris du diltiazem conjointement avec la simvastatine à 80 mg 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.**
- **Amlodipine :** Dans une étude clinique, les patients qui ont pris de l'amlodipine conjointement avec la simvastatine à 80 mg 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.**

Lomitapide : L'administration concomitante de lomitapide peut accroître le risque de myopathie/rhabdomyolyse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Autres médicaments).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : Les patients qui prennent d'autres médicaments reconnus pour leur effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 conjointement avec la simvastatine, en particulier lorsqu'ils sont administrés avec des doses élevées de simvastatine, peuvent présenter un risque accru de myopathie. Un ajustement de la dose de simvastatine peut s'avérer nécessaire lorsqu'elle est administrée en association avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Inhibiteurs de protéine de transport : La forme acide de la simvastatine est un substrat de l'OATP1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1). Par conséquent, l'administration concomitante de produits médicinaux qui sont des inhibiteurs de l'OATP1B1 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine ainsi qu'un risque accru de myopathie.

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 plasmatiques de ces statines. 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 en reçoivent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour) : Des cas de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, sont survenus chez des patients qui recevaient un traitement associant simvastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec de la niacine, notamment chez des sujets atteints d'insuffisance rénale préexistante. 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 LDL-C 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 (≥ 1 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 à 10/40 mg, comparativement à 1,24 % chez ceux recevant de la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe/simvastatine à 10/40 mg administrée conjointement avec de la niacine à libération prolongée et du laropirant¹ à 2 g/40 mg. **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 soit plus élevée chez les patients d'origine chinoise que chez ceux d'autres origines, l'administration concomitante de simvastatine et de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.**

Daptomycine : On doit interrompre temporairement l'administration de MYLAN-SIMVASTATIN chez les patients qui prennent de la daptomycine, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles).

Colchicine : Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés à la suite de l'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients recevant ce traitement d'association.

Résines fixatrices des acides biliaires (cholestyramine) : Les données préliminaires semblent indiquer que l'administration conjointe de simvastatine et de cholestyramine, une résine fixatrice des acides biliaires, entraîne des effets hypocholestérolémiants additifs.

Lorsque la simvastatine est administré avec de la cholestyramine ou toute autre résine, il faut espacer la prise des deux médicaments d'au moins deux heures, car la résine peut nuire à l'absorption de simvastatine.

Anticoagulants coumariniques : Dans deux études cliniques, l'une menée auprès de volontaires sains et l'autre auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie, la simvastatine administrée à la dose de 20 à 40 mg par jour a légèrement potentialisé l'effet des anticoagulants coumariniques : le temps de prothrombine, mesuré d'après le Rapport international normalisé (RIN), a augmenté d'une valeur initiale de 1,7 à 1,8 chez les volontaires en bonne santé et d'une valeur initiale de 2,6 à 3,4 chez les patients hypercholestérolémiques. Pour les patients qui

prennent des anticoagulants coumariniques, on recommande de mesurer le temps de prothrombine avant de commencer un traitement avec la simvastatine, et de répéter par la suite ces analyses au début du traitement à une fréquence suffisante pour éviter des variations importantes du temps de prothrombine. Une fois que le temps de prothrombine stabilisé est établi, on peut mesurer cette constante aux intervalles habituellement recommandés lors d'un traitement avec des anticoagulants coumariniques. Chaque fois que la dose de simvastatine est modifiée, on doit recommencer le même processus. Chez les patients qui ne prennent pas d'anticoagulants, le traitement à la simvastatine n'a pas entraîné d'hémorragies ni de modifications du temps de prothrombine.

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-immunos dosage), par rapport aux concentrations obtenues avec l'administration conjointe de digoxine et d'un placebo.

Association avec d'autres traitements : Au cours des études cliniques, la simvastatine a été administré conjointement avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bêta-bloquants, des diurétiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sans que l'on ait pu observer à ce jour d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse contient au moins une substance qui inhibe le CYP3A4 et qui peut augmenter le taux plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A4. L'effet d'une consommation normale de jus de pamplemousse (un verre de 250 mL par jour) est minime (augmentation de 13 % de l'activité inhibitrice exercée sur l'HMG-CoA réductase dans le plasma, d'après l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps) et n'a aucune portée clinique. Cependant, comme des quantités plus grandes de jus de pamplemousse entraînent une augmentation significative de l'activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase dans le plasma, on doit éviter de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement au moyen de la simvastatine.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

La simvastatine peut provoquer une augmentation des taux sériques de transaminases et de créatine kinase (provenant des muscles de l'appareil locomoteur). Signalons que l'ALAT peut provenir des muscles et que, par conséquent, une augmentation du taux d'ALAT et de créatinine kinase pourrait indiquer une myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et EFFETS INDÉSIRABLES, Analyses de laboratoire).

Le tableau suivant présente un sommaire des recommandations posologiques pour les agents causant une interaction (voir aussi CONTRE-INDICATIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Tableau 1 – Interactions médicamenteuses associées à un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse

Agents causant une interaction	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
Acide fusidique	L'utilisation concomitante d'acide fusidique et de simvastatine n'est pas recommandée
Niacine (≥ 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 de la simvastatine à raison de 80 mg par jour depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 40 mg par jour. Chez tous 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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant de recevoir MYLAN-SIMVASTATIN, les patients devraient être traités au moyen d'un régime alimentaire hypocholestérolémiant qu'ils devront poursuivre pendant le traitement médicamenteux. Un programme de maîtrise du poids et d'exercices physiques devrait également être instauré si l'on juge ces mesures appropriées.

Avant d'instaurer un traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, on doit éliminer les causes secondaires pouvant être à l'origine de la hausse des taux de lipides et effectuer un bilan lipidique.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La posologie habituelle de MYLAN-SIMVASTATIN est de 5 à 40 mg par jour. **Étant donné le risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse, en particulier durant la première année de traitement, l'administration quotidienne d'une dose de 80 mg de MYLAN-SIMVASTATIN est déconseillée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles). Par conséquent, la dose quotidienne de 80 mg de MYLAN-SIMVASTATIN ne devrait être administrée qu'aux patients qui prennent cette dose depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire ou à ceux qui présentent un risque élevé de complications cardiovasculaires et qui ne tolèrent aucune autre statine et chez qui les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.** Chez les autres patients, il faut envisager de recourir à l'une ou l'autre des stratégies thérapeutiques suivantes :

- Les patients qui n'ont pas atteint les valeurs cibles de LDL-C au moyen de la dose de 40 mg de MYLAN-SIMVASTATIN devraient passer à un autre agent visant à réduire le taux de LDL-C qui comporte moins de risque de toxicité musculaire.
- Les patients qui tolèrent actuellement la dose quotidienne de 80 mg de MYLAN-SIMVASTATIN et qui doivent être traités au moyen d'un médicament causant une interaction qui est soit contre-indiqué, soit associé à une augmentation du taux plasmatique de MYLAN-SIMVASTATIN, devraient recevoir une autre statine ayant un potentiel moins élevé d'interactions médicamenteuses.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les patients atteints d'HFho qui prennent du lomitapide en association avec simvastatine, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg/jour ou, chez ceux qui reçoivent de la simvastatine à 40 mg depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire, 80 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hyperlipidémie

La dose initiale habituelle est de 10 mg par jour, en une seule prise, dans la soirée. Les patients qui ont besoin d'une réduction plus importante du LDL-C (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 MYLAN-SIMVASTATIN. L'ajustement de la posologie, s'il est nécessaire, devrait être réalisé conformément aux directives ci-dessus.

Posologie chez les enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg une fois par jour, à prendre dans la soirée. La posologie recommandée est de 10 à 40 mg par jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg par jour. La dose doit être personnalisée selon l'objectif thérapeutique recommandé

(voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Prévention des maladies cardiovasculaires

La dose initiale habituelle de MYLAN-SIMVASTATIN est de 40 mg par jour, en une seule prise, dans la soirée, chez les patients présentant un risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronarienne ou d'une autre maladie artérielle occlusive et chez les patients de plus de 40 ans qui ont reçu un diagnostic de diabète.

Considérations posologiques chez les populations particulières

Insuffisance rénale

Étant donné que l'excrétion rénale de MYLAN-SIMVASTATIN est très faible, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, il faut user de prudence lorsque MYLAN-SIMVASTATIN est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale grave; ces patients doivent amorcer le traitement à la dose de 5 mg par jour de simvastatine et faire l'objet d'une étroite surveillance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles et Fonction rénale).

Insuffisance hépatique

MYLAN-SIMVASTATIN est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive pouvant inclure une élévation persistante et inexplicée des transaminases hépatiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Traitement concomitant

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

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.**

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Quelques cas de surdosage ont été rapportés; la dose maximale était de 3,6 g. Tous les patients se sont rétablis sans séquelles. Des mesures d'ordre général devraient être adoptées dans ces cas.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYLAN-SIMVASTATIN, une substance hypolipémiante, est un dérivé de synthèse d'un produit de fermentation d'*Aspergillus terreus*.

Après son ingestion, MYLAN-SIMVASTATIN, une lactone inactive, est hydrolysé sous forme d'acide β -hydroxylé. Ce principal métabolite est un inhibiteur spécifique de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase. L'enzyme régulatrice HMG-CoA réductase catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate; cette conversion appelée étape limitante se produit au début de la synthèse du cholestérol et en limite la vitesse.

Pharmacodynamie

MYLAN-SIMVASTATIN réduit la production de cholestérol par le foie et provoque certaines modifications dans le transport et la distribution du cholestérol dans le sang et les tissus. Les mécanismes qui commandent cet effet semblent entraîner à la fois une réduction de la synthèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) et une augmentation du catabolisme des LDL en réponse à un accroissement du nombre des récepteurs hépatiques des LDL.

Pharmacocinétique

MYLAN-SIMVASTATIN possède une pharmacocinétique complexe (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Métabolisme : La simvastatine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales (isoforme 3A4 du système cytochrome P₄₅₀). Les principaux métabolites actifs de la simvastatine retrouvés dans le plasma humain sont l'acide β -hydroxylé, ainsi que quatre autres métabolites actifs (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

MYLAN-SIMVASTATIN doit être conservé à la température ambiante (entre 15°C et 30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN de 5 mg sont de couleur chamois ; enrobé par film, sont en forme de bouclier avec « SM » sur « 5 » sur une face et « G » sur l'autre. Disponibles en flacons en PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN de 10 mg sont de couleur pêche ; enrobé par film, sont en forme de bouclier avec « SM » sur « 10 » sur une face et « G » sur l'autre. Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimée et en flacons en PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN de 20 mg sont de couleur ocre ; enrobé par film, sont en forme de bouclier avec « SM » sur « 20 » sur une face et « G » sur l'autre. Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimée et en flacons en PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN de 40 mg sont de couleur rose à rouge brique ; enrobé par film, sont en forme de bouclier avec « SM » sur « 40 » sur une face et « G » sur l'autre. Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimée et en flacons en PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN de 80 mg sont de couleur rouge brique ; enrobé par film, sont en forme de capsule avec « SM80 » sur une face et « G » sur l'autre. Disponibles en flacons en PEHD de 100 comprimés.

Ingrédients non-médicinaux : Acide ascorbique, acide citrique, amidon prégélifié, alcool déshydraté, butylhydroxyanisol, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN à 5 mg renferment également polydextrose ; à 5, 10, 40 et 80 mg - triacétine ; à 5 et à 20 mg - polyéthylèneglycol ; à 5, 10, 20, 40 et 80 mg - de l'oxyde ferrique rouge ; à 5, 10 et 20 mg - de l'oxyde ferrique jaune ; à 20 mg - de l'oxyde ferrique noir.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

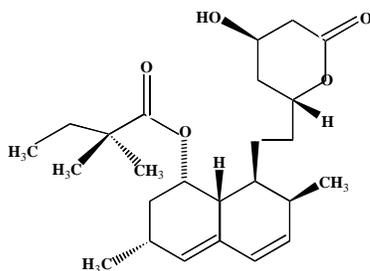
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom Propre : Simvastatin

Nom chimique : 1) Butanoic acid, 2,2-dimethyl-, 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester, [1S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*),8a β]].
2) 2,2-Dimethylbutyric acid, 8-ester with (4R,6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8 α R)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-8-hydroxy-2,6-dimethyl-1-naphthyl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one.

Formule moléculaire : C₂₅H₃₈O₅

Formule développée :



Poids moléculaire : 418,57 g/mol

Description : La simvastatine se présente sous forme de poudre cristalline blanche.

Solubilité : La simvastatine est insoluble dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques polaires. La simvastatine est très soluble dans l'acétone, l'éthanol et légèrement soluble dans le cyclohexane. Les données de solubilité à température ambiante sont énumérées ci-dessous :

Solvant	Solubilité (mg/mL)
Chloroforme	610
Diméthylsulfoxyde	540
Méthanol	200
Éthanol	160
n-hexane	0,15
Acide chlorhydrique, 0,1M	0,06*
Polyéthylèneglycol 400	70
Propylèneglycol	30
Hydroxyde de sodium, 0.1M	70**
Eau	0

NB : L'hydrolyse de la lactone dans la molécule survient dans les solutions acides et alcalines. Par conséquent, les données portant sur la solubilité concernent l'hydroxy-acide libre* et le sel de sodium de l'hydroxy-acide** de la simvastatine.

Coefficient de partage : À température ambiante, le coefficient de partage de la simvastatine (K, o/e) entre octan-1-ol et soit la solution tampon d'acétate pH 4 ou d'acétate pH 7,2 est > 1995.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Deux études de bioéquivalence ont été menées pour comparer les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN aux comprimés ZOCOR[®], produit de référence canadien. Une des études comparait les comprimée de 80 mg, tandis que l'autre portait sur les comprimés de 20 mg. Les deux études comparatives étaient randomisées, croisées et à dose unique; elles comprenaient deux traitements, deux séquences et deux périodes et avaient pour but d'établir la bioéquivalence des produits chez des sujets à jeun. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans les tableaux suivants.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVE PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ (1 X COMPRIMÉ À 80 MG)				
SIMVASTATINE À PARTIR DE DONNÉES MESURÉES ET TRANSFORMÉES PAR LOGARITHME NON CORRIGÉES POUR LA PUISSANCE				
PARAMÈTRE	MOYENNES GÉOMETRIQUES (MÉTHODE DES MOINDRES CARRÉS) MOYENNES ARITHMÉTIQUES (% CV)		RAPPORT (%) DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES	IC À 90%
	À L'ÉTUDE MYLAN- SIMVASTATIN	RÉFÉRENCE ZOCOR [†]		
ASC _T (ng.h/mL)	69,89 77,58 (43,0)	63,64 70,72 (46,3)	109,83	99,84 – 120,81
ASC _I (ng.h/mL)	80,68 90,90 (46,8)	72,03 81,15 (48,4)	112,01	100,50 – 124,84
C _{MAX} (ng/mL)	12,70 15,08 (59,9)	14,94 18,13 (64,3)	84,97	76,85 – 93,96
T _{MAX} * (h)	2,00 (86,3)	1,73 (79,9)		
T _{1/2} * (h)	7,99 (47,0)	8,33 (42,5)		

* Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.
[†] Marque de référence canadienne ZOCOR, fabriquée par Merck Frosst Canada & Co., Kirkland, QC, Canada.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVE PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ (2 X COMPRIMÉS À 20 MG)				
SIMVASTATINE À PARTIR DE DONNÉES MESURÉES ET TRANSFORMÉES PAR LOGARITHME NON CORRIGÉES POUR LA PUISSANCE				
PARAMÈTRE	MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (MÉTHODE DES MOINDRES CARRÉS) MOYENNES ARITHMÉTIQUES (% CV)		RAPPORT (%) DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES	IC À 90%
	À L'ÉTUDE MYLAN- SIMVASTATIN	RÉFÉRENCE ZOCOR †		
ASC _T (ng.h/mL)	29,933 34,218 (62,3)	28,186 32,969 (60,4)	106,20	97,04 – 116,22
ASC _I (ng.h/mL)	32,202 36,850 (61,6)	30,292 36,542 (71,3)	106,31	96,34 – 117,30
C _{MAX} (ng/mL)	7,431 8,347 (49,0)	7,736 8,771 (50,3)	96,07	87,41 – 105,57
T _{MAX} * (h)	1,72 (77,4)	1,54 (75,1)		
T _{1/2} * (h)	6,00 (47,6)	5,52 (75,3)		

* Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.
† Marque de référence canadienne ZOCOR, fabriquée par Merck Frosst Canada & Co., Kirkland, QC, Canada.

Études cliniques chez les adultes

La simvastatine s'est révélé très efficace pour abaisser les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte. La réponse au traitement a été obtenue en moins de 2 semaines et l'effet thérapeutique maximal est survenu entre 4 et 6 semaines. La réponse obtenue s'est maintenue durant le traitement à long terme. À l'arrêt du traitement avec la simvastatine, le taux de cholestérol total est revenu aux valeurs initiales.

Une étude clinique multicentrique contrôlée par placebo, menée à double insu auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive et portant sur la réponse en fonction de la dose (Tableau 2), a permis de démontrer que la simvastatine, administré en une seule dose le soir, était aussi efficace que lorsque la dose était fractionnée en deux prises. La simvastatine a abaissé de façon constante le cholestérol total (C TOTAL), le LDL-cholestérol (LDL-C), le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol (C TOTAL/HDL-C), le rapport LDL-cholestérol/HDL-cholestérol (LDL-C/HDL-C) et les triglycérides (TG), et a entraîné une légère augmentation du HDL-cholestérol (HDL-C).

Tableau 2 – Patients présentant une hypercholestérolémie primitive – Réponse en fonction de la dose (Variation en % après 4 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

TRAITEMENT	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C /HDL-C (moyenne)	C TOTAL /HDL-C (moyenne)	TG (moyenne)
Simvastatin							
10 mg 1 f.p.j. le soir	38	-21	-24	+11	-31	-29	-21
40 mg 1 f.p.j. le soir	39	-33	-39	+8	-44	-39	-27

1 f.p.j. = une fois par jour

Le tableau 3 présente les résultats de 3 études séparées portant sur la réponse à la simvastatine en fonction de la dose chez les patients présentant une hypercholestérolémie primitive et une hyperlipidémie mixte.

Tableau 3 – Patients présentant une hypercholestérolémie primitive et une hyperlipidémie mixte – Réponse en fonction de la dose (Variation moyenne en % après 6 à 24 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

TRAITEMENT	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	TG (médiane)
Étude comparative à faible dose					
Simvastatine - 5 mg*	109	-19	-26	10	-12
- 10 mg*	110	-23	-30	12	-15
Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival)					
Placebo	2 223	-1	-1	0	-2
Simvastatine - 20 mg*	2 221	-28	-38	8	-19
Étude comparative à forte dose					
Simvastatine - 40 mg*	433	-31	-41	9	-18
- 80 mg*	664	-36	-47	8	-24
Étude multicentrique – hyperlipidémie mixte					
Placebo	125	1	2	3	-4
Simvastatine - 40 mg*	123	-25	-29	13	-28
- 80 mg*	124	-31	-36	16	-33

* En soirée

Le tiers des patients ayant pris la dose de 80 mg ont obtenu une réduction d'au moins 53 % du taux de LDL-cholestérol. La réduction en pourcentage du LDL-cholestérol était indépendante des valeurs initiales, alors que celle des triglycérides était liée aux valeurs initiales des triglycérides. Parmi les 664 patients auxquels on a assigné au hasard la dose de 80 mg, la réduction médiane des triglycérides a été de 21 % chez les 475 patients qui présentaient un taux de triglycérides plasmatiques $\leq 2,25$ mmol/L (200 mg/dL) et elle a été de 36 % chez les 189 patients hypertriglycéridémiques qui présentaient un taux $> 2,25$ mmol/L (200 mg/dL). Les patients qui présentaient un taux de triglycérides $> 4,0$ mmol/L (350 mg/dL) ont été exclus de cette étude.

Le tableau 3 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); LDL-C = 3,11 (120) et 2,59 (100); HDL-C = 0,96 (37) et 0,91 (35); triglycérides = 4,93 (435) et 5,01 (441); VLDL-C = 2,56 (99) et 2,44 (94); cholestérol non lié aux HDL (non HDL-C) = 6,29 (243) et 5,13 (198).

Au cours d'une étude clinique contrôlée, 12 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, âgés de 15 à 39 ans, ont reçu soit 40 mg/jour de simvastatine administrés en une seule dose ou fractionnés en 3 doses, soit 80 mg/jour fractionnés en 3 doses. Les réductions moyennes du taux de LDL-cholestérol ont été de 14 % et de 25 %, respectivement, pour les doses de 40 mg et de 80 mg. La réduction du taux de LDL-cholestérol a été de 41 % chez un patient qui avait reçu la dose de 80 mg et qui présentait une absence d'activité des récepteurs des LDL-cholestérol.

Dans le cadre d'une autre étude multicentrique de 12 semaines avec répartition aléatoire, on a comparé l'effet de la simvastatine, administrée à raison de 20 mg et de 40 mg, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (n = 112) et non familiale (n = 54). Le tableau 4 présente les réductions des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol qui ont été obtenues après 12 semaines de traitement avec les deux posologies.

**Tableau 4 – Simvastatine dans l'hypercholestérolémie familiale et non familiale
(Variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)**

	VARIATION DU CHOLESTÉROL TOTAL EN %		VARIATION DU LDL-CHOLESTÉROL EN %	
	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg
Valeurs initiales du cholestérol total				
< 7,76 mmol/L	-25	-32	-32	-42
≥ 7,76 mmol/L	-27	-33	-32	-40
Diagnostic initial				
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote	-26	-34	-30	-41
Hypercholestérolémie non familiale	-28	-30	-37	-40

Bien que ces résultats démontrent que les effets de la simvastatine sur les lipides dans les cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote peuvent être comparables à ceux observés dans les cas d'hypercholestérolémie non familiale, il est nécessaire de recourir à une association médicamenteuse chez la plupart des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si l'on veut obtenir une réduction optimale à long terme du cholestérol total et du LDL-cholestérol (voir RÉFÉRENCES).

La simvastatine a été comparé respectivement à la cholestyramine ou au gemfibrozil dans des études à double insu menées en mode parallèle. Toutes ces études ont été réalisées auprès de patients qui présentaient une hypercholestérolémie modérée ou grave et pour qui le risque d'événements coronariens était par conséquent jugé plus élevé que la moyenne. Les résultats de ces études sont résumés dans les tableaux 5, 6 et 7.

Tableau 5 – Simvastatine vs cholestyramine
(Variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

TRAITEMENT	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C /HDL-C (moyenne)	TOTAL-C /HDL-C (moyenne)	VLDL-C (médiane)	TG (moyenne)
Simvastatine 20 mg 1 f.p.j. le soir	84	-27	-32	+10	-36	-31	-8	-13
40 mg 1 f.p.j. le soir	81	-33	-41	+10	-45	-38	-28	-21
Cholestyramine 4-24 g/jour *	85	-15	-21	+8	-25	-19	+7	+15

* Dose maximale tolérée

Tableau 6 – Simvastatine vs cholestyramine
(Variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

TRAITEMENT	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C /HDL-C (moyenne)	C TOTAL /HDL-C (moyenne)	TG (moyenne)
Simvastatine 20 and 40 mg 1 f.p.j. le soir	177	-33	-41	+15	-46	-39	-10
Cholestyramine 4 to 12 g 2 f.p.j.	84	-21	-30	+10	-35	-26	+36

Tableau 7 – Simvastatine vs gemfibrozil
(Variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

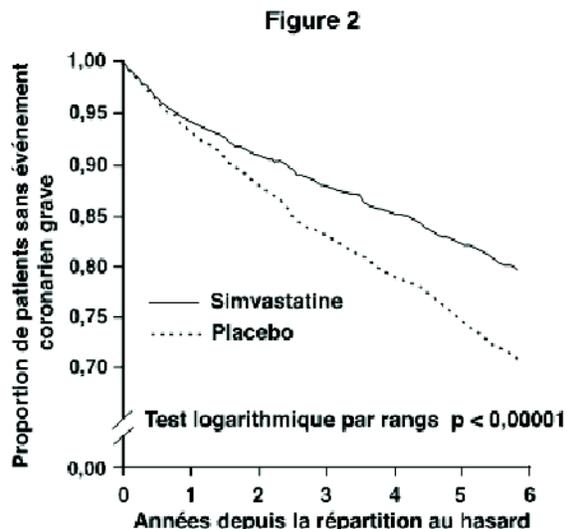
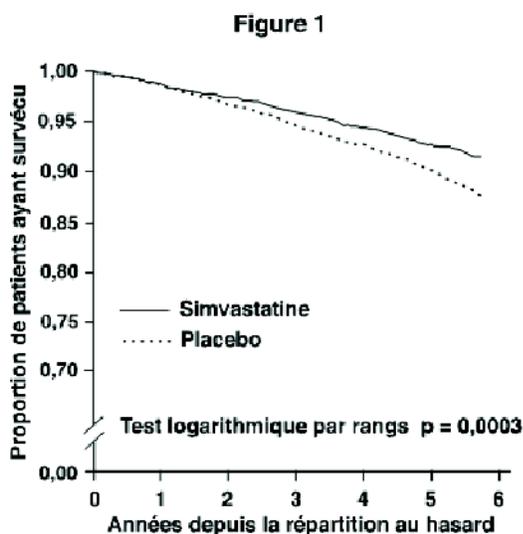
TRAITEMENT	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C /HDL-C (moyenne)	VLDL-C (médiane)	TG (moyenne)
Simvastatine 5 à 10 mg (Groupe I)*	68	-21	-26	+7	-28	-25	-10
Simvastatine 10 à 20 mg (Groupe II)**	78	-27	-34	+9	-37	-18	-7
Gemfibrozil (Groupe I)	69	-15	-18	+17	-25	-37	-31
Gemfibrozil (Groupe II)	75	-15	-17	+16	-22	-49	-32

* (Groupe I, valeur initiale du LDL < 195 mg/dL)

** (Groupe II, valeur initiale du LDL ≥ 195 mg/dL)

Les résultats obtenus ont montré que la simvastatine entraînait, à toutes les doses, des réductions du cholestérol plasmatique total, du LDL-cholestérol, du VLDL-cholestérol, des triglycérides et du rapport cholestérol total/HDL-cholestérol significativement plus importantes que celles produites par la cholestyramine. La simvastatine a entraîné une hausse du HDL-cholestérol supérieure à celle observée avec la cholestyramine; cette hausse était toutefois inférieure à celle observée avec les fibrates comme le gemfibrozil. La simvastatine a aussi produit une réduction significativement plus importante du cholestérol plasmatique total et du LDL-cholestérol comparativement au gemfibrozil.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), on a évalué les effets du traitement au moyen de simvastatine sur la mortalité générale chez 4 444 patients atteints de maladie coronarienne et présentant un taux initial de cholestérol total compris entre 5,5 et 8,0 mmol/L (212 et 309 mg/dL). Dans le cadre de cette étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, les patients souffrant d'angine de poitrine ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) ont reçu les soins usuels et ont été soumis à un régime alimentaire, puis ont reçu soit la simvastatine à raison de 20 ou de 40 mg par jour (n = 2 221), soit un placebo (n = 2 223) au cours d'une période dont la durée médiane a été de 5,4 ans. Dans l'étude, le traitement avec la simvastatine a entraîné une réduction moyenne de 25 %, 35 % et 10 %, respectivement, du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation moyenne de 8 % du HDL-cholestérol. La simvastatine a réduit de 30 % le risque de mortalité (Figure 1) ($p = 0,0003$) (182 décès dans le groupe traité avec la simvastatine contre 256 dans le groupe placebo) et de 42 % le risque de mortalité d'origine coronarienne (111 contre 189). La simvastatine a également entraîné une réduction de 34 % ($p < 0,00001$) du risque d'événements coronariens graves (décès d'origine coronarienne et IM silencieux non fatal confirmé à l'hôpital) (Figure 2) (431 patients contre 622 ayant subi un événement ou plus), ainsi qu'une réduction de 37 % du risque d'un IM non fatal confirmé à l'hôpital. La simvastatine a réduit de 37 % le risque d'avoir à subir une revascularisation du myocarde (pontage aorto-coronarien ou angioplastie coronarienne transluminale percutanée) ($p < 0,00001$) (252 patients contre 383). De plus, les résultats d'analyses *a posteriori* indiquent que la simvastatine a réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires) (75 patients contre 102). D'après d'autres analyses du même type, la simvastatine a réduit de 55 % le risque d'événements coronariens graves (24 patients contre 44) chez les patients hypercholestérolémiques atteints de diabète. On n'a observé aucune différence significative sur le plan statistique entre les groupes quant à la mortalité non cardiovasculaire. La simvastatine a réduit le risque d'événements coronariens graves de façon similaire, quelles que soient les valeurs initiales de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Le risque de mortalité a diminué de 27 % chez les patients de 60 ans et plus, et de 37 % chez les patients de moins de 60 ans ($p < 0,01$ dans les deux groupes d'âge).



Les patients atteints d'**hypercholestérolémie familiale** ou d'**insuffisance cardiaque** n'étaient pas admissibles à l'étude 4S. Par conséquent, on ne sait pas dans quelle mesure les résultats de cette étude peuvent être appliqués à ces sous-populations de patients hypercholestérolémiques.

- Chez la plupart des patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, il est nécessaire de recourir à une association médicamenteuse si l'on veut obtenir une réduction optimale du cholestérol total et du LDL-cholestérol (voir RÉFÉRENCES).
- La tendance vers la réduction de la mortalité (inférieure de 19 % dans le groupe traité à la simvastatine par rapport au groupe placebo), ainsi que les réductions de même amplitude du nombre de patients ayant subi un événement coronarien grave et du nombre d'événements coronariens graves qui ont été observées 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 seulement 57 décès sont survenus parmi les patients atteints d'**angine de poitrine** confirmée avant l'étude et que 53 décès sont survenus chez les **femmes**, l'effet de la simvastatine sur la mortalité dans ces sous-groupes n'a pu être évalué adéquatement. Toutefois, la tendance vers la réduction de la mortalité d'origine coronarienne et des événements coronariens graves observée dans ces sous-groupes a été analogue à celle notée chez 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 entre 40 et 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 souffrant d'une maladie coronarienne). Les taux de LDL-C 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, 3 421 patients (17 %) présentaient un taux de LDL-C inférieur à 2,6 mmol/L (100 mg/dL), 7 068 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 administré 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 8 – Résumé des résultats de l'étude HPS

Paramètres	Simvastatine (n=10269) (%)	Placebo (n=10267) (%)	Réduction du risque absolu * (%) (95% CI)	Réduction du risque relatif (%) (95% CI)	P
Principaux					
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
Secondaires					
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
Tertiaires (d'importance)					
Revascularisation coronarienne	4,9	7,0	2,1 (1,5-2,8)	30 (22-38)	p<0,0001

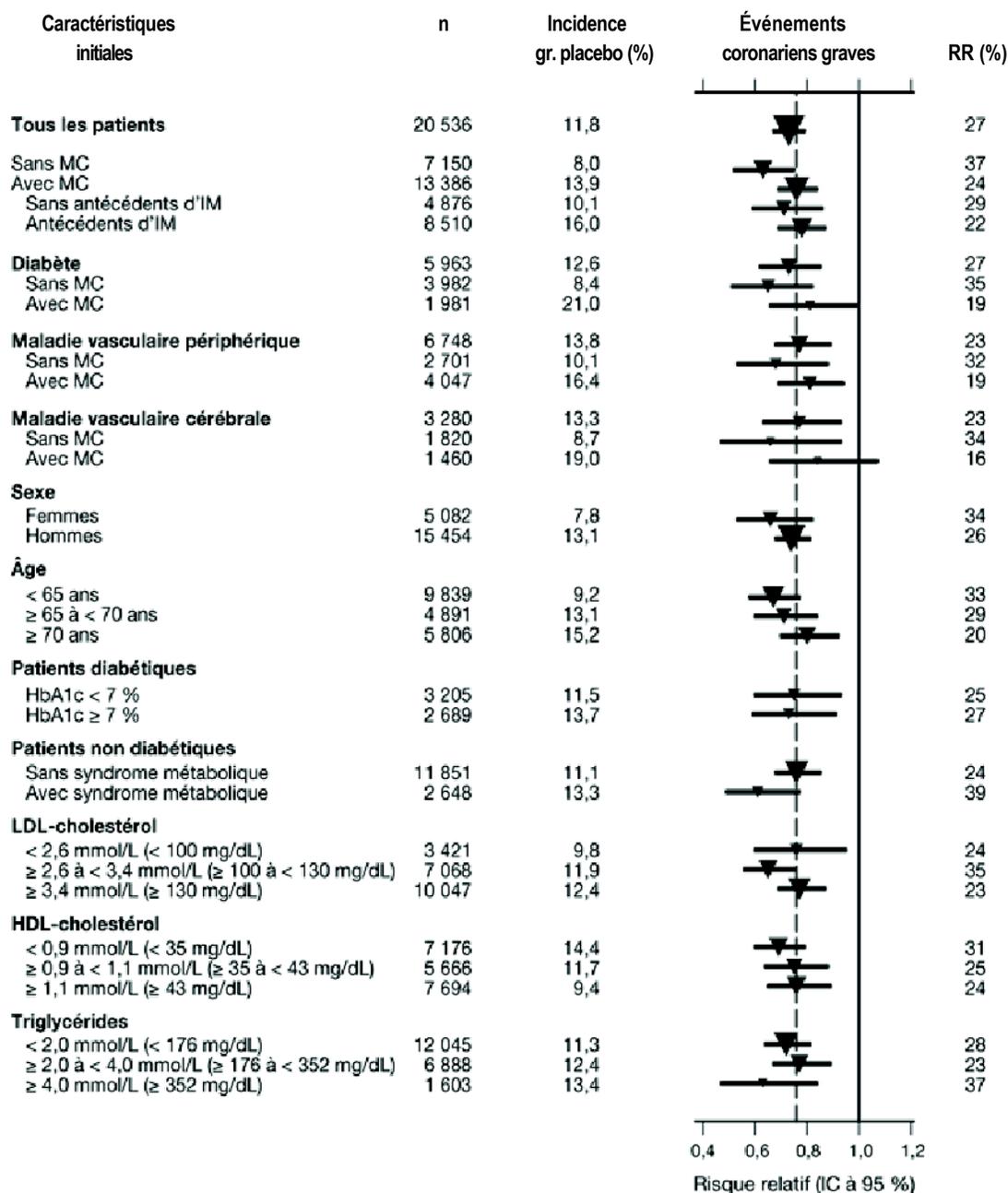
* D'après la différence entre les taux bruts d'événements

** 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.

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



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 simvastatine, 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 la simvastatine. 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 : $(1 - \text{risque relatif}) \times 100 \%$.

Dans l'étude MAAS (Multicenter Anti-Atheroma Study), les effets du traitement avec la simvastatine sur l'athérosclérose coronarienne ont été évalués par coronarographie numérique chez des hommes et des femmes atteints de maladie coronarienne et présentant une hypercholestérolémie. Cette étude clinique contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire englobait 404 patients dont le taux de cholestérol total se situait entre 5,5 et 8,0 mmol/L (212 et 308 mg/dL) et le taux initial moyen de LDL-cholestérol était de 4,4 mmol/L (170 mg/dL). En plus des soins habituels, ces patients ont reçu la simvastatine à raison de 20 mg par jour ou un placebo. Les angiogrammes ont été analysés au début de l'étude, puis après deux ans et quatre ans. Une angiographie réalisée au début de l'étude et une autre, plus tard au cours de l'étude, ont été effectuées chez 347 patients. Dans le groupe placebo, on a observé une aggravation des lésions athéroscléreuses coronariennes, selon un mode presque linéaire. Par contre, la simvastatine a entraîné un ralentissement significatif de la progression des lésions, mesuré sur le dernier angiogramme d'après les variations moyennes, par patient, du diamètre luminal minimal ($p = 0,005$) et du diamètre luminal moyen ($p = 0,026$) (principaux paramètres d'évaluation, révélant une atteinte focale et diffuse, respectivement), ainsi que du diamètre de la sténose en pourcentage ($p = 0,003$). La simvastatine a aussi entraîné une réduction significative de la proportion de patients présentant de nouvelles lésions (13 % avec la simvastatine contre 24 % avec le placebo, $p = 0,009$) et de nouvelles occlusions complètes (5 % contre 11 %, $p = 0,04$). Les figures 4 et 5 présentent la variation moyenne par patient du diamètre luminal, minimal et moyen, évaluée par comparaison aux angiogrammes dans le sous-groupe de 274 patients chez qui l'on a pu apparier les clichés pris selon la même incidence au début de l'étude et après deux et quatre ans.

Figure 4
Diamètre luminal moyen
(Moyenne et erreur type)

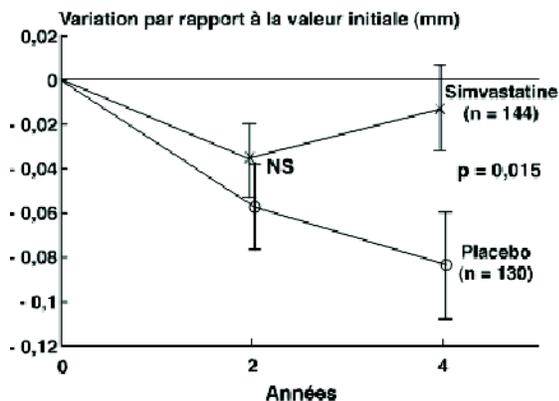
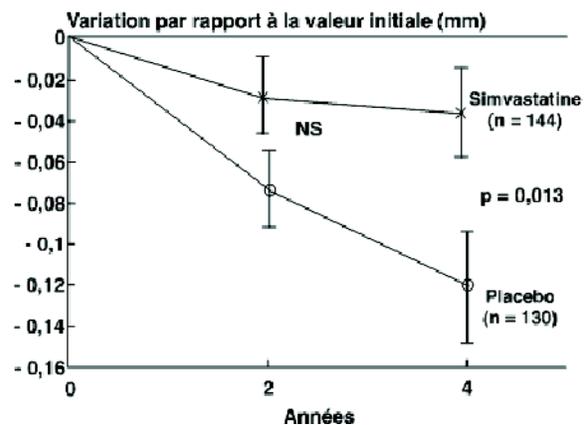


Figure 5
Diamètre luminal minimal
(Moyenne et erreur type)



Toutefois, les patients qui présentaient une hypercholestérolémie familiale hétérozygote n'étaient pas admissibles à l'étude MAAS. Par conséquent, on ne sait pas dans quelle mesure les résultats

de cette étude peuvent être appliqués à la sous-population de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Études cliniques chez les enfants (âgés de 10 à 17 ans)

Dans une étude à double insu et contrôlée par placebo, 175 patients (99 adolescents et 76 adolescentes ayant eu leurs premières règles) âgés de 10 à 17 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 LDL-C 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 LDL-C 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 LDL-C, de triglycérides et d'apolipoprotéine B (voir tableau 9). 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 LDL-C 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 9 – Effets hypolipidémisants de la simvastatine chez les adolescents et adolescentes atteints d’hypercholestérolémie familiale hétérozygote après 24 semaines de traitement

TRAITEMENT	N		C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	TG (médiane)	ApoB (moyenne)
Placebo	67	Variation par rapport aux valeurs initiales (%)	+1,6	+1,1	+3,6	-3,2	-0,5
		(IC à 95 %)	(-2,2 à 5,3)	(-3,4 à 5,5)	(-0,7 à 8,0)	(-11,8 à 5,4)	(-4,7 à 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]	1,86g/L [186,3]
Simvastatine	106	Variation par rapport aux valeurs initiales (%)	-26,5	-36,8	+8,3	-7,9	-32,4
		(IC à 95 %)	(-29,6 à 23,3)	(-40,5 à 33,0)	(4,6 à 11,9)	(-15,8 à 0,0)	(-35,9 à 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]	1,80 g/L [179,9]

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l’humain

La simvastatine réduit les concentrations normales et élevées de LDL-cholestérol. Les résultats d’études cliniques et anatomopathologiques, ainsi que ceux de nombreuses études menées chez l’animal, ont démontré le rôle du LDL-cholestérol dans la pathogenèse de l’athérosclérose. Pour leur part, des études épidémiologiques ont démontré que des taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol et d’apo B sont des facteurs de risque de la maladie coronarienne, alors que des taux élevés de HDL-cholestérol et d’apo A-1 sont associés à une réduction de ce risque. **En prévention primaire, on n’a pas évalué l’effet des changements attribuables à la simvastatine à l’égard des taux de lipoprotéines, telle la réduction du cholestérol sérique, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la mortalité générale.**

Les LDL proviennent des VLDL et sont catabolisées principalement grâce aux récepteurs des LDL qui ont une grande affinité pour ces particules. Le mécanisme par lequel la simvastatine réduit le taux des LDL pourrait mettre en jeu une diminution du VLDL-cholestérol et une augmentation des récepteurs des LDL, ce qui entraînerait une diminution de la production ou une augmentation du catabolisme du LDL-cholestérol, ou ces deux effets à la fois.

On observe une baisse substantielle des apolipoprotéines B au cours du traitement avec la simvastatine. Étant donné que chaque particule de LDL contient une molécule d’apolipoprotéine B et que l’apolipoprotéine B n’est présente qu’en faible quantité dans les autres lipoprotéines, ceci permet de présumer que la simvastatine n’entraîne pas simplement une baisse du cholestérol provenant des LDL, mais également une réduction du nombre des particules de LDL en circulation. Cependant, au cours d’un traitement avec la simvastatine, la possibilité d’un

changement dans la composition de la particule de LDL (rapport lipide/protéine) ne doit pas être exclue. La simvastatine provoque par ailleurs une hausse du HDL-cholestérol, de même qu'une baisse du VLDL-cholestérol et des triglycérides plasmatiques (voir les tableaux 2 à 6 sous ÉTUDES CLINIQUES).

L'acide β -hydroxylé, soit la forme active de la simvastatine, inhibe spécifiquement et de façon réversible l'HMG-CoA réductase, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. Cependant, aux doses thérapeutiques, l'enzyme n'est pas complètement inhibée, ce qui permet la production de quantités suffisantes de mévalonate pour répondre aux besoins métaboliques. Étant donné que la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate est l'une des premières étapes de la biosynthèse du cholestérol, le traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN ne devrait pas favoriser l'accumulation de stérols pouvant être toxiques. De plus, l'HMG-CoA est aisément transformée en son précurseur, l'acétyl-CoA, largement utilisé dans divers processus biosynthétiques de l'organisme.

Bien que le cholestérol soit le précurseur de l'ensemble des hormones stéroïdes, les études sur la simvastatine ont démontré que ce médicament n'avait aucun effet clinique sur la stéroïdogénèse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien). La simvastatine n'a pas augmenté les propriétés lithogènes de la bile; par conséquent, on ne s'attend pas à ce que ce médicament augmente la fréquence des lithiases biliaires.

Pharmacocinétique

La simvastatine est une lactone hydrophobe rapidement hydrolysée *in vivo* en l'acide β -hydroxylé correspondant, un inhibiteur puissant de l'HMG-CoA réductase. La simvastatine subit une forte extraction lors du premier passage dans le foie, l'organe cible où se fait l'inhibition de l'HMG-CoA réductase et le lieu principal d'action. On a montré que cette sélectivité tissulaire de simvastatine administré par voie orale, et la faible distribution extra-hépatique qui en résulte, sont nettement supérieures à ce que l'on observe lorsque le médicament est administré sous la forme active, à savoir un acide hydroxylé à chaîne ouverte. Dans les études pharmacocinétiques, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est l'étape qui sert de base aux dosages des métabolites acides β -hydroxylés (inhibiteurs actifs) et, après hydrolyse, aux dosages des inhibiteurs actifs et latents (inhibiteurs totaux), les deux étant mesurés dans le plasma après l'administration de la simvastatine.

À la suite de l'administration chez l'humain d'une dose orale de simvastatine marquée au ^{14}C , 13 % de la dose a été retrouvée dans l'urine et 60 % dans les fèces. Ce dernier pourcentage représente les équivalents de médicament absorbés qui sont excrétés dans la bile ainsi que les fractions non absorbées de médicament.

Lors d'une étude où l'on avait administré une dose unique de médicament à neuf sujets en bonne santé, on a estimé que moins de 5 % de la dose de simvastatine administrée par voie orale se retrouvait dans le sang sous forme d'inhibiteurs actifs. Avec l'administration de comprimés de simvastatine, le coefficient de variation, qui tient compte de la variabilité entre les sujets, était d'environ 48 % pour l'aire sous la courbe (ASC) évaluant l'activité inhibitrice totale dans la grande circulation.

Chez l'humain, la simvastatine et son métabolite acide β -hydroxylé se lient aux protéines plasmatiques à un taux supérieur à 94 %. Aucune étude sur des animaux n'a été effectuée pour vérifier si la simvastatine traversait la barrière placentaire.

La simvastatine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales (isoforme 3A4 du cytochrome P₄₅₀). Les principaux métabolites actifs de la simvastatine retrouvés dans le plasma humain sont l'acide β -hydroxylé et quatre autres métabolites actifs. Les concentrations plasmatiques maximales pour les inhibiteurs actifs et les inhibiteurs totaux ont été atteintes 1,3 à 2,4 heures après l'administration de la dose. Bien que les doses thérapeutiques recommandées soient de 10 à 40 mg par jour, il n'y a pas eu de déviation importante concernant la linéarité de l'aire sous la courbe des inhibiteurs dans la circulation générale, avec des augmentations de la dose pouvant atteindre 120 mg. Dans les concentrations mesurées chez des sujets à jeun, le profil plasmatique des inhibiteurs n'a pas été modifié lorsque la simvastatine était administrée immédiatement avant un repas d'épreuve.

Lors d'une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après l'administration d'une seule dose d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté ont été environ deux fois plus élevées que celles qui avaient été observées chez des volontaires en bonne santé.

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-CoA réductase. L'augmentation de l'ASC de la forme acide de la simvastatine serait attribuable en partie à son action inhibitrice sur le CYP3A4 (voir 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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_{max} des concentrations plasmatiques de la forme acide de la simvastatine (de 1,8 fois) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lors d'une étude menée auprès de 12 sujets en bonne santé, la simvastatine administrée à la dose maximale de 80 mg n'a exercé aucun effet sur le métabolisme du midazolam et de l'érythromycine radiomarquée, par des substrats du CYP3A4. Ces résultats indiquent que la

simvastatine n'est pas un inhibiteur du CYP3A4 et, par conséquent, qu'elle ne devrait pas agir sur les taux plasmatiques des autres médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Le risque de myopathie augmente en présence d'une forte activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase dans le plasma. La prise de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter l'activité inhibitrice exercée sur l'HMG-CoA réductase dans le plasma et accroître le risque de myopathie (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Pharmacologie chez l'animal

Cultures cellulaires

Deux systèmes ont été utilisés pour démontrer l'inhibition de la synthèse du cholestérol par la simvastatine, soit *in vitro* sur des cellules de mammifères en cultures et *in vivo* chez le rat. Dans les cultures de cellules animales, les valeurs de la CI_{50} , servant à mesurer l'inhibition par la simvastatine de la synthèse des stérols, et déterminées d'après l'incorporation d'acétate marqué au ^{14}C dans les stérols marqués au ^{14}C , ont été de 19,3 nM pour la lignée de cellules L-M de souris, de 13,3 nM pour la lignée d'hépatocytes de rat H4IIE et de 15,6 nM pour la lignée d'hépatocytes humains Hep G-2. Ces résultats démontrent que la simvastatine est active aussi bien sur l'enzyme humaine que sur l'enzyme des rongeurs.

Rats

On a évalué l'efficacité *in vivo* de la simvastatine en mesurant le taux d'inhibition de l'incorporation d'acétate marqué au ^{14}C dans le cholestérol marqué au ^{14}C chez des rats.

On a administré (par sonde gastrique) une dose orale unique de simvastatine à un groupe de dix rats mâles; les doses s'échelonnaient entre 0,15 et 2,4 mg/kg. Cette étude a permis de démontrer que la simvastatine administrée par voie orale est un inhibiteur actif de la synthèse du cholestérol, les valeurs de la DI_{50} se situant entre moins de 0,15 et 0,2 mg/kg; le taux d'inhibition était de 87 % moins d'une heure après l'administration d'une dose orale de 2,4 mg/kg de médicament.

Chiens

Des études utilisant le chien comme modèle animal ont été menées dans le but d'évaluer les effets de la simvastatine sur le cholestérol lipoprotéinique total sérique. Ces études ont démontré que le chien répondait aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase puisque ceux-ci avaient entraîné une baisse des taux de cholestérol circulant, contrairement au rat pour lequel on n'a pu démontrer d'effet soutenu de ces médicaments sur les taux de cholestérol.

Des chiens Beagle mâles ont été traités avec 12 g de cholestyramine, une résine fixatrice des acides biliaries. La réduction moyenne du cholestérol total plasmatique a été de 35 %.

Parmi les chiens préalablement traités à la cholestyramine, cinq ont reçu par voie orale 1 mg/kg/jour de simvastatine dans leur ration alimentaire durant une période de 21 jours et quatre autres ont reçu 2 mg/kg/jour de simvastatine dans leur ration alimentaire durant une

période de 24 jours. Ce traitement a entraîné une baisse additionnelle respective de 29,1 % et de 37,6 % du cholestérol total par rapport aux valeurs obtenues avec l'administration de cholestyramine.

La simvastatine agit principalement sur le LDL-cholestérol, bien que chez le chien, environ 70 % à 80 % du cholestérol circulant soit sous la forme de HDL-cholestérol. Chez les chiens préalablement traités à la cholestyramine, on a observé une réduction du LDL-cholestérol allant de 57 % à 72 % et une réduction du HDL-cholestérol comprise entre 19 % et 38 %.

Dans une autre étude, cinq chiens nourris à la nourriture sèche ont reçu par voie orale 8 mg/kg/jour de simvastatine dans leur ration alimentaire, durant une période de 24 jours. Les réductions moyennes du cholestérol total et du LDL-cholestérol ont été respectivement de 26,2 % et de 62 %. Le taux de HDL-cholestérol a baissé légèrement, mais cette diminution n'a pas été jugée significative.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la simvastatine a été étudiée chez la souris, le rat et le chien.

Chez le rat et le chien, l'absorption de la simvastatine, estimée en fonction d'une dose intraveineuse de référence, équivalait en moyenne à 85 % de la dose administrée par voie orale. Des études chez le chien ont montré que la quantité de médicament absorbée qui se retrouve dans la circulation générale (biodisponibilité) est limitée par une forte extraction hépatique de premier passage (site d'action primaire), les équivalents de médicament étant ultérieurement excrétés dans la bile. En raison de cette forte extraction hépatique, la quantité de médicament qui se retrouve dans la circulation générale est faible.

Chez le chien, la simvastatine et son métabolite actif se lient aux protéines plasmatiques à un taux supérieur à 90 %.

On a pu démontrer chez la souris et le rat seulement qu'un métabolite de la simvastatine est formé par β -oxydation. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination des métabolites de la simvastatine.

Chez le chien, 74 % de la radioactivité d'une dose orale de simvastatine marquée au ^{14}C a été retrouvée dans les fèces et 11 % dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Tableau 10 – Toxicité aiguë

Simvastatine			
Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Femelle	Orale	4411
Souris	Mâle	Orale	3000
Souris	Femelle	Intrapéritonéale	798
Souris	Mâle	Intrapéritonéale	1033
Souris	Femelle	Sous-cutanée	1800
Souris	Mâle	Sous-cutanée	1009
Rat	Femelle	Orale	>5000
Rat	Mâle	Orale	4438
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	705
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	898
Rat	Femelle	Sous-cutanée	672
Rat	Mâle	Sous-cutanée	1088
Chien	F/M	Orale	>5000
Forme acide di-hydroxylée à chaîne ouverte de la simvastatine L-654,969			
Souris	Femelle	Orale	1820
Souris	Mâle	Orale	1625
Rat	Femelle	Orale	1280
Rat	Mâle	Orale	2080

Toxicité subaiguë et chronique

L'ensemble des effets toxiques produits par la simvastatine chez le chien, le rat, la souris, le lapin et le singe était prévisible en raison de l'amplitude des doses administrées, de la forte activité inhibitrice de la simvastatine vis-à-vis de la synthèse du mévalonate et du rôle essentiel de l'HMG-CoA réductase dans le maintien de l'homéostasie cellulaire; ces effets sont énumérés au tableau 11.

Tableau 11 – Simvastatine
Organes cibles évalués dans les études chez l'animal

	Espèces				
	Chien	Rat	Souris	Lapin	Singe
Foie	+	+	-	+	-
Thyroïde	-	+	-	NÉ	-
Rein	-	-	-	+	-
Vésicule biliaire	-	SO	-	+	-
Eil (cristallin)	+	+	-	-	-
Estomac (non glandulaire)	SO	+	+	SO	SO
Testicules	+	-	-	-	-

NÉ = Non évalué

SO = Sans objet

+ = Organe affecté d'une façon quelconque par le traitement médicamenteux

- = Aucun effet observé sur cet organe chez les animaux de cette espèce

Le tableau suivant résume les effets défavorables importants observés durant les études visant à évaluer la toxicité à long terme de la simvastatine.

Tableau 12 – Simvastatine - Effets défavorables importants

	Dose minimale toxique (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
CHIEN		
Cataractes	50	10
Dégénérescence testiculaire	10	3
Élévation des transaminases sériques	2	ND
LAPIN		
Nécrose hépatocellulaire	50	30
Nécrose tubulaire rénale	50	30
Nécrose de la vésicule biliaire	90	50
RAT		
Atypie hépatocellulaire	25	5
Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire	1	ND
Adénome des cellules folliculaires thyroïdiennes (femelles seulement)	25	5
Hépatomégalie (femelles seulement)	25	5
Cataractes sous-capsulaires postérieures ou cataractes totales	120	90
SOURIS		
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 menées dans le but précis de déterminer la relation entre les réactions défavorables de la simvastatine et l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, l'objectif étant d'avoir la perspective nécessaire pour évaluer les risques chez l'humain.

Les résultats de ces études sont présentés au tableau ci-dessous.

Tableau 13 – Simvastatine**Principaux effets défavorables observés au cours des études d'innocuité****Relation avec l'inhibition de l'HMG-CoA 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-CoA réductase

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

Au cours des études chez le chien, on a noté l'apparition de cataractes, bien qu'à une fréquence très faible, avec l'administration de doses élevées de simvastatine. On n'a pas pu établir de corrélation nette entre le degré de réduction des lipides sériques et la formation de cataractes; par contre, on a observé une relation constante entre la présence de taux élevés de simvastatine et d'inhibiteurs apparentés de l'HMG-CoA réductase dans le sang et l'apparition de cataractes. Chez les chiens qui ont reçu la dose minimale cataractogène, soit 50 mg/kg/jour, les concentrations sériques de médicament (exprimées sous forme d'inhibiteurs totaux) sont 5 fois plus élevées que celles obtenues chez l'humain avec la dose thérapeutique maximale anticipée, soit 1,6 mg/kg (80 mg/jour chez un homme de 50 kg). La dose de simvastatine jugée sans effet en ce qui concerne la formation de cataractes est de 10 mg/kg/jour. Cette dose a été administrée à des chiens durant une période pouvant atteindre 2 ans sans que survienne la formation d'opacités.

Des élévations légères et transitoires des transaminases sériques ont été observées chez les chiens traités avec la simvastatine; ces élévations étaient liées à la dose. Les changements observés pouvaient se manifester soit sous la forme d'une hausse faible et soutenue des transaminases, soit sous la forme de clochers transitoires du taux d'enzymes; ces manifestations, constatées chez environ 10 % à 40 % des chiens traités avec la simvastatine, ont disparu bien que l'on ait poursuivi l'administration du médicament. Aucun symptôme clinique n'a été observé chez les chiens ayant présenté une hausse des transaminases; en outre, la hausse des transaminases n'a atteint dans aucun cas des taux associés à une nécrose hépatique franche et ce, malgré la poursuite du traitement. Aucune modification histopathologique n'a été constatée dans le foie des chiens qui avaient reçu la simvastatine.

Lors de deux études d'innocuité menées chez le chien, une dégénérescence testiculaire a été observée avec l'administration d'une dose de 30 mg/kg/jour et de 90 mg/kg/jour de simvastatine. Des études spécifiques destinées à vérifier la nature de ces changements n'ont pu apporter de réponse concluante, étant donné que ces effets sont peu reproductibles et qu'ils ne sont pas reliés à la dose, au taux sérique de cholestérol ou à la durée du traitement. Par ailleurs, aucun

changement dans les taux d'androgènes et de gonadotrophines sériques n'a été relié au traitement à la simvastatine chez le chien. Une dose de 50 mg/kg/jour de simvastatine a été administrée à des chiens durant une période pouvant atteindre 2 ans, sans que l'on ait observé d'effet au niveau des testicules.

Dans une étude menée chez des rats, une nécrose des muscles de l'appareil locomoteur est survenue à la dose de 90 mg/kg, administrée deux fois par jour; il s'agissait toutefois d'une dose létale chez le rat.

Carcinogénèse et mutagenèse

Lors des études initiales visant à évaluer le pouvoir cancérogène de la simvastatine chez le rat et la souris, on a utilisé des doses allant de 1 mg/kg/jour à 25 mg/kg/jour (16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, pour une personne de 50 kg). Aucune augmentation de la fréquence de tumeurs reliées au traitement n'a été observée chez la souris, dans aucun tissu.

Une hausse significative sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) de la fréquence des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes a été observée chez les rates qui avaient reçu des doses de 25 mg/kg/jour de simvastatine (16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Ce type de tumeur bénigne n'a été constaté que chez les rates; de tels changements ne sont pas survenus chez les rats ou encore chez les rates qui avaient reçu des doses plus faibles (jusqu'à 5 mg/kg/jour, soit 3,1 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Ces tumeurs représentent un effet secondaire associé à une plus grande clairance de la thyroxine provoquée par la simvastatine chez la rate. Aucune hausse significative sur le plan statistique de la fréquence d'autres types de tumeurs n'a été constatée dans les tissus des rats recevant de la simvastatine.

Les résultats d'une autre étude d'une durée de 73 semaines visant à évaluer les effets carcinogènes chez des souris qui recevaient de la simvastatine à des doses pouvant aller jusqu'à 400 mg/kg/jour (250 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, pour une personne de 50 kg) ont montré une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes pulmonaires aux doses de 100 et de 400 mg/kg/jour, ainsi qu'une hausse de la fréquence des adénomes de la glande de Harder à la dose de 400 mg/kg/jour. Les résultats de cette étude et ceux de l'étude initiale de 92 semaines sur les effets carcinogènes chez la souris ont permis d'établir que la dose sans effet était de 25 mg/kg/jour (16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires reliée au traitement a été mise en évidence dans une étude de 106 semaines visant à évaluer les effets carcinogènes chez des rats qui avaient reçu des doses de simvastatine allant de 50 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour (31 à 63 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). La dose sans effet est demeurée la même, soit 25 mg/kg/jour (16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), telle qu'elle avait été établie dans l'étude initiale sur l'effet carcinogène. Une augmentation de la fréquence des lésions hyperplasiques de la thyroïde a également été observée; toutefois, ces résultats concordent avec les observations précédentes, à savoir que cette réponse est spécifique à cette espèce animale et qu'elle ne peut s'appliquer à l'humain.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors d'une épreuve de mutagénicité microbienne utilisant des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique à l'aide d'extraits de foie de rat ou de souris. De plus, aucune anomalie génétique n'a été constatée lors d'une analyse *in vitro* par élution alcaline sur des hépatocytes de rat, d'une épreuve de mutagénicité sur la souche V-79 de cellules de mammifères, de la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules CHO ou encore de la recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur la moelle osseuse de la souris.

Études – Reproduction et effets tératogènes

Aucune donnée indiquant un effet tératogène n'a été mise en évidence chez le rat ou le lapin aux doses maximales tolérées par ces deux espèces, pouvant aller jusqu'à 25 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour, respectivement (16 fois et 6,3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement).

Cependant, chez le rat, l'administration d'une dose orale de 60 mg/kg/jour du métabolite acide hydroxylé pharmacologiquement actif de la simvastatine a entraîné une baisse du poids corporel maternel et une augmentation de la fréquence des résorptions fœtales et des malformations squelettiques, comparativement au placebo. Les résultats d'études subséquentes où l'on a administré ce métabolite à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour ont montré que ces résorptions et ces malformations squelettiques étaient liées à une toxicité maternelle (lésions du préestomac liées à une perte de poids maternelle) spécifique aux rongeurs et qu'il est très peu probable que ces manifestations proviennent d'un effet direct du métabolite sur le fœtus. Bien qu'aucune étude n'ait été menée avec la simvastatine, le traitement de rates gravides au moyen d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté à des doses de 80 et de 400 mg/kg/jour (10 fois et 52 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m²) a réduit les taux plasmatiques de mévalonate chez le fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Alberts AW. HMG-CoA reductase inhibitors - the development. In: Stokes III J, Mancini M, eds. *Atherosclerosis Reviews*. Vol. 18. New York, Raven Press, 1988;123- 31.
2. Barbir M, Rose M, Kushwaha S, Akl S, Mitchell A, Yacoub M. Low-dose simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia in recipients of cardiac transplantation. *Int J Cardiol* 1991;33:241-6.
3. Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4-12.
4. Chaudron JM, Luwaert R. Effects of simvastatin on plasma lipids in coronary patients with severe hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 1989;44:48-9.
5. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
6. Daniels H, Holvoet G, Stroobandt R. Effects of simvastatin in plasma lipids in patients with hypercholesterolemia. *Acta Cardiol* 1989;44:49-50.
7. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, Hunninghake DB, Weiss SR, Knopp RH, Illingworth DR, Mitchel YB, Melino MR, Zupkis RV, Dobrinska MR, Amin RD, Tobert JA. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol* 1997;79:38-42.
8. Erkelens DW, Baggen MG, Van Doormaal JJ, Kettner M, Koningsberger JC, Mol MJ. Clinical experience with simvastatin compared with cholestyramine. *Drugs* 1988;36(Suppl 3):87-92.
9. Germershausen JI, Hunt VM, Bostedor RG, Bailey PJ, Karkas JD, Alberts AW. Tissue selectivity of the cholesterol-lowering agents lovastatin, simvastatin and pravastatin in rats *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;158:667-75.
10. Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, Kornbrust DJ, Majka JA, Stubbs RJ, Bokelman DL. Animal safety and toxicology of simvastatin and related hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Med* 1989;87(Suppl 4A):28S-38S.
11. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993;33:226-9.
12. Grundy S. Dietary and drug regulation of cholesterol metabolism in man. In: Paoletti R, Glueck C, eds. *Lipid Pharmacology*. Vol. II. New York, Academic, 1976;127-59.

13. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988;319: 24-33.
14. Helve E, Ojala JP, Tikkanen MJ. Simvastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia. *J Appl Cardiol* 1988;3:381-8.
15. Illingworth DR. How effective is drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia? *Am J Cardiol* 1993;72:54D-58D.
16. Kjekshus J, Pederson TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-54.
17. Knops RE, Kroon AA, Mol MJTM, Stuyt PMJ, Stalenhoef AFH. Long-term experience (6 years) with simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Netherlands J Med* 1995;46: 171-8.
18. Laaksonen R, Ojala JP, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:313-7.
19. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-8.
20. Mauro VF. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(3):195-202.
21. Meier C, Stey C, Brack T, Maggiorini M, Risti B, Krahenbuehl S. Rhabdomyolysis in patients treated with simvastatin and cyclosporin: role of hepatic cytochrome P 450 system activity. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;25:1342-6.
22. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96(12): 4211-8.
23. Mol MJTM, Erkelens DW, Gevers Leuven JA, Schouten JA, Stalenhoef AFH. Effects of synvinolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1986;II(8513):936-9.
24. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Musliner TA, Olsson AG, Pyörälä K, Thorgeirsson G, Tobert JA, Wedel H, Wilhelmsen L. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996;156:2085-92.

25. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81:333-5.
26. Phan T, McLeod JG, Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:625-8.
27. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faerceman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20(4):614-20.
28. Quérin S, Lambert R, Cusson JR, Grégoire S, Vickers S, Stubbs RJ, Sweany AE, Laroche P. Single-dose pharmacokinetics of ¹⁴C-lovastatin in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:437-41.
29. Rabelink AJ, Hene RJ, Erkelens DW, Joles JA, Koomans HA. Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidaemia of nephrotic syndrome. *Lancet* 1988;II(8624):1335-8.
30. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
31. SEARCH Study Collaborative Group Oxford UK. Randomised comparison of more intensive LDL-lowering therapy with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 myocardial infarction survivors, 2010. *Lancet* 2010; 376: 1658-69.
32. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;322:1494-9.
33. Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG-CoA reductase inhibitors: a new therapeutic alternative. *Drugs* 1988;36(Suppl 3):72-82.
34. Stalenhoef AF, Mol MJT, Stuyt PMJ. Efficacy and tolerability of simvastatin (MK 733). *Am J Med* 1989;87(Suppl 4A):39S-43S.
35. Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 1989;9(Suppl I):I-145-I-151.
36. Stein E, Kreisberg R, Miller V, Mantell G, Washington L, Shapiro DR, Multicenter Group I. Effects of simvastatin and cholestyramine in familial and non-familial hypercholesterolemia. *Arch Int Med* 1990; 150:341-5.

37. Stein E, Plotkin D, Bays H, Davidson M, Dujovne C, Korenman S, Stepanavage M, Mercuri M. Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;86(4):406-11.
38. Tikkanen MJ, Bocanegra TS, Walker JF, Cook T. Comparison of low-dose simvastatin and gemfibrozil in the treatment of elevated plasma cholesterol. A multicenter study. *Am J Med* 1989;87(Suppl 4A):47S-53S.
39. Tobert JA. New developments in lipid-lowering therapy: the role of inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Circulation* 1987;76: 534-8.
40. Tobert JA, Leslie BR, Schaefer EJ, Van Buuren HR, Baggen MGA, Wilson JHP, Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988;319: 1222-3.
41. Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DW. Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr* 1988;113:387-92.
42. Volpe R, Arca M, Ginnetti MG, Antonini R, Ricci G, Urbinati G. The efficacy and safety of pravastatin and simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1992;51(3):422-30.
43. Walker JF. Simvastatin: the clinical profile. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 4A):44S-46S.
44. Monographie de produit pour ZOCOR® de Merck Frosst Canada Ltée., date de révision : Le 10 août, 2018; no de contrôle de la présentation: 215663.
45. Monographie de produit pour ZOCOR® de Merck Frosst Canada Ltée., date de révision : Le 24 mai 2019; no de contrôle de la présentation: 224707.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-SIMVASTATIN Comprimés de simvastatine, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-SIMVASTATIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de MYLAN-SIMVASTATIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Important - Ce médicament est prescrit pour un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne le donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections.**

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

MYLAN-SIMVASTATIN est la marque déposée utilisée pour la substance appelée simvastatine. MYLAN-SIMVASTATIN **ne peut s'obtenir que sur ordonnance** du médecin.

Les raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-SIMVASTATIN pour vous aider à abaisser dans votre sang les taux de cholestérol et de corps gras ou lipides appelés triglycérides et afin de réduire les risques pour la santé associés à la maladie coronarienne.

Un taux élevé de cholestérol peut causer une maladie coronarienne en obstruant les vaisseaux sanguins (athérosclérose) qui transportent l'oxygène et les éléments nutritifs au cœur.

Si vous souffrez d'une maladie coronarienne, ou si vous présentez d'autres signes d'athérosclérose, comme des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou des symptômes de maladie vasculaire périphérique, ou un diabète (quel que soit le taux de cholestérol dans votre sang), MYLAN-SIMVASTATIN devrait contribuer à réduire le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

Vous pouvez également retirer des bienfaits du traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN si vous avez des taux élevés de cholestérol associés ou non à des taux élevés de triglycérides (hypercholestérolémie primitive ou hyperlipidémie mixte) ou si vous présentez une hypercholestérolémie familiale homozygote (taux élevé de cholestérol transmis héréditairement par les deux parents).

Comme partie intégrante de votre plan de traitement visant à réduire votre taux de cholestérol et selon votre état de santé et votre mode de vie, votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien vous conseillera peut-être de suivre un régime alimentaire et d'autres mesures comme l'exercice et la maîtrise du poids.

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-SIMVASTATIN ont été évaluées chez les garçons et les filles (ayant eu leurs premières menstruations au moins un an auparavant) âgés de 10 à 17 ans (voir Utilisation appropriée de ce médicament). MYLAN-SIMVASTATIN n'a pas été évalué chez les enfants de moins de 10 ans. Pour de plus amples renseignements, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Les effets de ce médicament

La simvastatine fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'**inhibiteurs** de l'HMG-CoA réductase. Ces composés **inhibent** ou, en d'autres mots, bloquent une enzyme

dont l'organisme a besoin pour produire le cholestérol. De cette façon, le foie fabrique moins de cholestérol. Des médicaments comme MYLAN-SIMVASTATIN sont prescrits **en plus et non en remplacement** du régime alimentaire et d'autres mesures. La simvastatine abaisse les taux sanguins de cholestérol (en particulier le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité [LDL-C]) et de triglycérides, une substance lipidique (corps gras).

MYLAN-SIMVASTATIN entraîne une réduction du taux de cholestérol dans votre sang. Un taux élevé de cholestérol peut causer une maladie coronarienne en obstruant les vaisseaux sanguins qui transportent l'oxygène et les éléments nutritifs au cœur.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament **Ne prenez pas MYLAN-SIMVASTATIN :**

- si vous êtes allergique à la simvastatine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament;
- si vous présentez une affection hépatique évolutive;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - certains antifongiques (comme l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole ou le voriconazole);
 - des inhibiteurs de la protéase du VIH (comme l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et la saquinavir);
 - certains inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (comme le bocéprévir ou le télaprévir);
 - certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine ou Télithromycine);
 - l'antidépresseur néfazodone;
 - les médicaments contenant du cobicistat;
 - du gemfibrozil (dérivé de l'acide fibrique pour diminuer le cholestérol);
 - de la cyclosporine;
 - du danazol.

Si vous n'êtes pas sûr que votre médicament fait partie de ceux mentionnés ci-dessus, votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pourra vous renseigner.

L'ingrédient médicinal

La simvastatine

Les ingrédients non médicinaux

Acide ascorbique, acide citrique, amidon prégélifié, alcool déshydraté, butylhydroxyanisole, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate

de lactose, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN à 5 mg renferment polydextrose; à 5, 10, 40 et 80 mg

- triacétine; à 5 et à 20 mg - polyéthylèneglycol; à 5, 10, 20, 40 et 80 mg - de l'oxyde ferrique rouge; à 5, 10 et 20 mg - de l'oxyde ferrique jaune; à 20 mg - de l'oxyde ferrique noir.

Les formes posologiques

Comprimés à 5 mg (chamois), à 10 mg (pêche), à 20 mg (ocre), à 40 mg (rouge brique) et à 80 mg (rouge brique).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre MYLAN-SIMVASTATIN, veuillez signaler à votre médecin, votre infirmière ou à votre pharmacien les situations suivantes :

- Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- Si vous avez un problème à la thyroïde.
- Si vous prenez, régulièrement, *trois verres ou plus* de boissons alcoolisées par jour.
 - Si vous prenez un autre médicament qui abaisse le taux de cholestérol, comme les fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments délivrés sur ordonnance ou obtenus en vente libre ou des produits naturels, en raison des interactions possibles entre les médicaments.
- Si vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires.
- Si vous avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine), comme l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la rosuvastatine, ou si vous avez développé une allergie ou une intolérance à l'un de ces médicaments.
- Si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Si vous souffrez de diabète. MYLAN-SIMVASTATIN peut entraîner une légère augmentation du taux de sucre dans le sang. Discutez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de vos risques de développer le diabète.
- Si vous avez subi une intervention chirurgicale ou une lésion des tissus.
- Si vous pratiquez des exercices physiques intenses.
- Si vous êtes en âge de procréer. Les composés à base de cholestérol sont essentiels au développement du fœtus. Par ailleurs, les médicaments qui abaissent le cholestérol peuvent comporter un risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent parler avec leur médecin, leur infirmière ou leur pharmacien des risques potentiels du médicament pour le fœtus et de l'importance d'utiliser une méthode contraceptive.
- Si vous devenez enceinte. MYLAN-SIMVASTATIN ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Si vous devenez enceinte, vous devez cesser immédiatement la prise du médicament et consulter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si vous êtes d'origine asiatique.

Lorsque vous amorcez un traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, après avoir augmenté la dose de ce médicament ou à tout moment, vous devez aviser votre médecin, votre infirmière ou votre

pharmacien sans tarder si vous présentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexplicables.

Assurez-vous de dire à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien que vous prenez MYLAN-SIMVASTATIN si vous devez subir une chirurgie majeure non urgente ou si vous avez tout autre nouveau problème de santé grave.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pendant votre traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN, vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou que vous prévoyez utiliser, y compris ceux obtenus en vente libre. Vous devez également informer tout médecin qui vous prescrit un nouveau médicament que vous prenez MYLAN-SIMVASTATIN.

Étant donné que l'administration de MYLAN-SIMVASTATIN conjointement avec certains médicaments ou certaines substances peut accroître le risque de problèmes musculaires (voir Effets secondaires et mesures à prendre), il est particulièrement important d'informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien lorsque vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des antifongiques (comme l'itraconazole, le kétoconazole le posaconazole ou le voriconazole);
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (comme l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et la saquinavir);
- des antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite C (comme le bocéprévir, le télaprévir, l'elbasvir ou le grazoprévir);
- des antibiotiques (érythromycine, clarithromycine, Télithromycine et acide fusidique [par voie intraveineuse ou Orale]);
- de la néfazodone (antidépresseur);
- des médicaments contenant du cobicistat;
- de la cyclosporine (immunosuppresseur);
- du danazol;
- des fibrates/dérivés de l'acide fibrique (bezafibrate et gemfibrozil) (médicaments utilisés pour traiter les problèmes liés aux taux de lipides)
 - de l'amiodarone (médicament utilisé pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque)
 - du vérapamil, du diltiazem ou de l'amlodipine (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine ou d'autres affections cardiaques)
 - du lomitapide (médicament utilisé pour traiter un type rare et grave de cholestérol d'origine génétique);
 - de la daptomycine (médicament utilisé pour traiter les infections compliquées de la peau et des structures cutanées ainsi que les infections bactériennes du sang, y compris certaines infections des valvules cardiaques);
 - du jus de pamplemousse (qu'il faut éviter de consommer pendant le traitement avec simvastatine).

Il est également important d'informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous prenez des corticostéroïdes, des anticoagulants (médicaments qui préviennent la formation de caillots sanguins comme la warfarine), de la colchicine (médicament qui traite la goutte), de la digoxine (médicament utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques), de la niacine ou du fénofibrate, un autre dérivé de l'acide fibrique.

Certaines de ces interactions ont déjà été mentionnées à la section précédente intitulée " Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament ".

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

- Prenez votre médicament tel que l'a prescrit votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Ne modifiez pas la dose du médicament sauf si votre médecin vous le prescrit. On recommande habituellement de le prendre en une seule dose, avec le repas du soir. Étant donné le risqué accru de problèmes musculaires, la dose quotidienne de 80 mg doit être recommandée qu'aux patients qui prennent cette dose depuis un certain temps sans présenter de problème musculaire ou à ceux qui présentent un risque élevé de maladies cardiaques et qui ne tolèrent aucune autre statine. Il importe de toujours prendre les comprimés selon les directives du médecin. **Ne modifiez pas la posologie et n'interrompez pas le traitement sans consulter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**
- Chez les enfants (10 à 17 ans), la dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg par jour, à prendre dans la soirée. La dose maximale recommandée est de 40 mg par jour.
- Conformez-vous rigoureusement aux recommandations de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien en matière de régime alimentaire, d'exercice physique et de maîtrise du poids.
- Lorsque vous prenez MYLAN-SIMVASTATIN, vous devez éviter de boire du jus de pamplemousse
- Si vous prenez MYLAN-SIMVASTATIN conjointement avec la cholestyramine ou une autre résine, assurez-vous de laisser un intervalle d'au moins deux heures entre la prise des deux médicaments.
- Respectez le calendrier des visites établi par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien afin que les analyses de sang nécessaires soient effectuées et que le médecin puisse juger de l'amélioration de votre état aux intervalles appropriés.
- Évitez la consommation excessive d'alcool.
- **Ne prenez pas d'autres médicaments**, sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Prévenez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous souffrez d'une blessure ou d'une infection grave.
- Prévenez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dans le cas où vous devez subir une intervention chirurgicale, quelle qu'elle soit. Faites aussi savoir au médecin traitant que vous prenez MYLAN-SIMVASTATIN.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-SIMVASTATIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante; ne prenez alors que la dose prescrite au moment indiqué. **Ne prenez pas une double dose de MYLAN-SIMVASTATIN.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'effet escompté, tout médicament est susceptible de produire des effets secondaires.

Les effets secondaires suivants peuvent se manifester dans certains cas, mais ils n'exigent généralement pas que vous consultiez votre médecin. Ces réactions peuvent apparaître et disparaître au cours du traitement. Si elles persistent ou deviennent incommodantes, **vous devez les signaler à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.** Ces réactions comprennent :

Constipation, diarrhée, gaz intestinaux, troubles de la digestion, nausées
 Douleur abdominale
 Maux de tête
 Éruptions cutanées
 Trouble de la mémoire
 Perte de mémoire
 Confusion
 Troubles du sommeil
 Dépression
 Dysfonction érectile
 Problèmes respiratoires, y compris toux persistante et essoufflement ou fièvre

Les effets secondaires possibles rapportés avec d'autres statines comprennent :

Troubles du sommeil, y compris cauchemars.

Des effets secondaires, comme la myalgie (douleur musculaire), la myopathie (trouble musculaire accompagné de douleur ou de faiblesse [qui pourrait, dans de très rares cas, persister après l'arrêt du traitement au moyen de MYLAN-SIMVASTATIN]), la rhabdomyolyse (affection causant une dégradation des muscles) et une sensibilité associée, et de rares cas de dégradation musculaire se traduisant par des lésions rénales pouvant causer le décès ont été rapportés avec les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), y compris MYLAN-SIMVASTATIN. Le risque de dégradation musculaire est plus grand chez les patients qui prennent des doses élevées de MYLAN-SIMVASTATIN, particulièrement la dose de 80 mg. Ce risque est également plus élevé chez les patients plus âgés (65 ans et plus), les femmes et les patients qui présentent une fonction rénale anormale ou un problème à la glande thyroïde.

Vous devez consulter régulièrement votre médecin afin qu'il mesure votre taux de cholestérol et qu'il puisse déceler tout effet secondaire potentiel. Il devrait réaliser une analyse sanguine dans le but d'évaluer votre fonction hépatique avant d'amorcer un traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN et pour déceler tout symptôme de troubles du foie pendant la prise de MYLAN-SIMVASTATIN.

MYLAN-SIMVASTATIN peut causer des anomalies dans les résultats des tests sanguins. Votre médecin décidera quand procéder aux tests sanguins et en interprétera les résultats.

des effets secondaires inattendus lors du traitement avec MYLAN-SIMVASTATIN.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés MYLAN-SIMVASTATIN à la température de la pièce (15°C - 30°C), dans leur emballage original, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Évitez aussi de les garder dans un endroit humide, telles la salle de bain et la cuisine.

Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas le médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Inconnus	Élévation du taux de sucre dans le sang : besoins fréquents d'uriner, soif et faim	√	
Rares	Réactions allergiques : gonflement du visage, des paupières, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler, essoufflement d'apparition subite, bouffées vasomotrices, sensibilité à la lumière, réactions cutanées, y compris l'urticaire		√
	Urine brunâtres ou foncées		√
	Troubles du foie : douleur à l'abdomen, urines foncées, démangeaisons, nausées ou vomissements, perte d'appétit, selles pâles, jaunissement de la peau ou des yeux		√
	Faiblesse généralisée, en particulier si vous ne vous sentez pas bien ou que vous avez de la fièvre		√
	Douleur musculaire inexplicable		√
	Sensibilité ou faiblesse musculaire		√
	Vision trouble		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, si vous avez

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-SIMVASTATIN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), ou en téléphonant le 1-844-596-9526

Pour signaler un effet secondaire lié à MYLAN-SIMVASTATIN, veuillez composer le 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 31 juillet 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca