

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAG-Simvastatin

Comprimés de simvastatine

Comprimés, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg et 80 mg, voie orale

USP

Régulateur du métabolisme lipidique

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :
15 août 2018

Date de révision :
10 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282108

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique](#)

2024-01

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18

8.3	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	20
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment.....	32
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
10.1	Mode d'action.....	32
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	36
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	36
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	37
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	37
14	ESSAIS CLINIQUES.....	38
15	MICROBIOLOGIE.....	53
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	53
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	58
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AG-Simvastatin (comprimés de simvastatine) est indiqué chez les adultes comme traitement d'appoint à un régime alimentaire pour :

- réduire le risque de mortalité générale, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire ischémique cérébral chez les patients présentant un risque élevé d'événements coronariens (en raison d'une maladie coronarienne, d'une maladie artérielle occlusive, ou d'un diabète [plus de 40 ans]), quels que soient leurs taux lipidiques;
- ralentir la progression de l'athérosclérose coronarienne et réduire le nombre de nouvelles lésions et de nouvelles occlusions complètes chez les patients hypercholestérolémiques qui sont atteints de maladie coronarienne;
- 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).

1.1 Enfants

Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

- Âgés de 10 à moins de 18 ans

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

- Âgés de moins de 10 ans

L'innocuité et l'efficacité de la simvastatine chez les enfants de moins de 10 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 10 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

D'après les données examinées par Santé Canada, l'emploi de comprimés de simvastatine est autorisé pour toutes les indications chez les patients âgés; aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité de la simvastatine n'a été constatée (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

[†] 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

AG-Simvastatin est contre-indiquée :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou à un ingrédient de la formulation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- en cas d'affection hépatique évolutive ou d'élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques.
- chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent.
- en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) [voir [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].
- en cas d'administration concomitante avec du gemfibrozil, de la cyclosporine ou du danazol (voir [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant de recevoir AG-Simvastatin, les patients devraient être traités au moyen d'un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard 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 AG-Simvastatin, on doit éliminer les causes secondaires pouvant être à l'origine de la hausse des taux de lipides et effectuer un bilan lipidique.

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 AG-Simvastatin, que le taux élevé de cholestérol sérique total résulte d'un taux élevé de LDL-cholestérol.

La posologie habituelle d'AG-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 d'AG-Simvastatin est déconseillée (voir [Musculo-squelettique](#)). Par conséquent, la dose quotidienne de 80 mg d'AG-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

escomptés l'emportent sur les risques potentiels. 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 d'AG-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 d'AG-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 comprimés de simvastatine, devraient recevoir une autre statine ayant un potentiel moins élevé d'interactions médicamenteuses.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Prévention des maladies cardiovasculaires chez les patients présentant un risque élevé d'événements coronariens, avec ou sans hyperlipidémie, et souffrant 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 :

La dose initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour, en une seule prise, dans la soirée. La pharmacothérapie peut être amorcée simultanément au régime alimentaire et à l'exercice physique.

- Ralentissement de la progression de l'athérosclérose coronarienne et réduction du nombre de nouvelles lésions et de nouvelles occlusions complètes chez les patients hypercholestérolémiques qui sont atteints de maladie coronarienne :

La posologie recommandée est de 5 à 40 mg par jour, habituellement administrée en une seule prise, dans la soirée.

- Hyperlipidémie :

La dose initiale recommandée 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 d'AG-Simvastatin. L'ajustement de la posologie, s'il est nécessaire, devrait être réalisé conformément aux directives ci-dessus.

- Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFho) :

Chez les patients atteints d'HFho qui prennent du lomitapide en association avec AG-Simvastatin, la dose d'AG-Simvastatin ne doit pas excéder 20 mg/jour. Toutefois, ceux qui reçoivent de la simvastatine à 80 mg/jour (avant le lomitapide) depuis au moins un an sans montrer de signe de toxicité musculaire peuvent recevoir 40 mg/jour de simvastatine en concomitance avec du lomitapide (voir [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Posologie chez les enfants (âgés de 10 à moins de 18 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

- Personnes âgées (plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés. 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 (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [Musculo-squelettique](#)).

L'administration de doses élevées de simvastatine requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie sévère a été associée à des taux plasmatiques élevés de simvastatine. Il faut user de prudence lorsque des patients atteints d'hypercholestérolémie sévère sont également âgés ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P450 (voir [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Insuffisance rénale

Étant donné que l'excrétion rénale d'AG-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 AG-Simvastatin est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P450 (voir [Rénal](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)); ces patients doivent amorcer le traitement avec une dose de simvastatine de 5 mg par jour et faire l'objet d'une étroite surveillance. Il faut évaluer 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Insuffisance hépatique

AG-Simvastatin est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive pouvant inclure une élévation persistante et inexpliquée des transaminases hépatiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- Abandon du médicament

Si la patiente devient enceinte pendant le traitement avec AG-Simvastatin, il importe de cesser immédiatement la prise du médicament et d'avertir la patiente des effets nuisibles possibles pour le fœtus.

Lorsqu'une hypersensibilité est soupçonnée, on conseille d'interrompre l'administration d'AG-Simvastatin.

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.

Une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sont des contre-indications à l'administration d'AG-Simvastatin; si l'un de ces troubles survient au cours du traitement, on doit interrompre la prise du médicament.

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 AG-Simvastatin, ce dernier doit être immédiatement interrompu. Si aucune autre cause ne peut être établie, le patient ne doit pas recommencer à prendre AG-Simvastatin.

Le traitement avec AG-Simvastatin devrait être interrompu immédiatement lors d'une élévation marquée de la créatine kinase ou lorsqu'une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.

On doit cesser ou interrompre temporairement le traitement avec AG-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 sévère du métabolisme endocrinien et de l'équilibre électrolytique et convulsions réfractaires).

On doit interrompre temporairement l'administration d'AG-Simvastatin chez les patients qui prennent de la daptomycine, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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.

4.4 Administration

AG-Simvastatin est administré par voie orale. AG-Simvastatin peut être administré en une seule dose, avec le repas du soir.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés; la dose maximale était de 3,6 g. Tous les patients se sont rétablis sans séquelles. En cas de surdosage, traiter les symptômes et prendre les mesures de soutien nécessaires, le cas échéant.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	Acide ascorbique, acide citrique monohydraté, amidon prégélifié, hydroxyanisole butylé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc. Les comprimés AG-Simvastatin à 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg contiennent de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés AG-Simvastatin à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg contiennent en plus de l'oxyde de fer rouge.

Le comprimé AG-Simvastatin à 5 mg est de couleur chamois, de forme bouclier, biconvexe, enrobé par film, gravés '5' sur une face et gravés 'S' sur l'autre. Distribué dans des bouteilles en HDPE de 100, 250 et 500.

Le comprimé AG-Simvastatin à 10 mg est de couleur pêche, de forme bouclier, biconvexe, enrobé par film, gravés '10' sur une face et gravés 'S' sur l'autre. Distribué en blisters de 30 (3x10) et en bouteilles HDPE de 100, 250 et 500.

Le comprimé AG-Simvastatin à 20 mg est de couleur ocre, de forme bouclier, biconvexe, enrobé par film, gravés '20' sur une face et gravés 'S' sur l'autre. Distribué en blisters de 30 (3x10) et en bouteilles HDPE de 100, 250 et 500.

Le comprimé AG-Simvastatin à 40 mg est de couleur rouge brique, de forme bouclier, biconvexe, enrobé par film, gravés '40' sur une face et gravés 'S' sur l'autre. Distribué en blisters de 30 (3x10) et en bouteilles HDPE de 100, 250 et 500.

Le comprimé AG-Simvastatin à 80 mg est de couleur rouge brique, de forme caplet, biconvexe, enrobé par film, gravés '80' sur une face et gravés 'S' sur l'autre. Distribué en bouteilles HDPE de 100, 250 et 500.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit recommander aux patients d'informer les professionnels de la santé qu'ils consulteront d'un traitement antérieur avec AG-Simvastatin ou avec tout autre hypolipidémiant.

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.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [Cancérogénicité](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les comprimés de simvastatine ont peu ou pas d'effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Des cas d'étourdissements ont toutefois été signalés après la commercialisation du produit. Les patients qui présentent des étourdissements doivent éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

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 hypophyso-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 (p. ex., la spironolactone ou la cimétidine) pouvant diminuer le taux des hormones stéroïdes endogènes (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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.

Effet sur les taux de CoQ₁₀ (ubiquinone) : On a observé une diminution significative des concentrations plasmatiques de CoQ₁₀ chez les patients traités avec des comprimés de simvastatine 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.

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 AG-Simvastatin.

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 des comprimés de simvastatine (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). 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 [14 ESSAIS 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 significativement 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 = 2 221) et chez 5 patients du groupe placebo (n = 2 223). 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 1 105 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 [Maladie coronarienne](#)] au cours de laquelle 20 536 patients ont été répartis au hasard pour recevoir des comprimés de 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 des comprimés de 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 (p. ex., 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.

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.

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.

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, AG-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.

Des élévations modérées des transaminases sériques (moins de trois fois la limite supérieure de la normale) ont été rapportées après un traitement avec des comprimés de simvastatine (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Ces anomalies n'étaient pas spécifiques à l'administration des comprimés de 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.

Immunitaire

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

- une faiblesse persistante des muscles proximaux et une élévation du taux de créatine

- kinase sérique qui persistent malgré l'interruption du traitement au moyen d'une statine;
- une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante sans inflammation significative;
- une amélioration de l'état du patient grâce à l'administration d'agents immunosuppresseurs;
- la présence d'anticorps anti-HMG-CoA réductase.

Musculo-squelettique

Myasthénie grave/myasthénie oculaire

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

Myopathie/rhabdomyolyse : On a rapporté des effets indésirables sur les muscles squelettiques, comme la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse, chez des patients traités avec comprimés de simvastatine. De rares cas de rhabdomyolyse, accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie, ont été rapportés avec les comprimés de 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 inexplicables, 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.

Dans la plupart des cas, lorsque les patients interrompent le traitement sans tarder, les symptômes musculaires disparaissent et le taux de créatine kinase revient à la normale (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Cependant, 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse : On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit AG-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 d'un fibraté ou de niacine (acide nicotinique)
- Hypothyroïdie non maîtrisée
- Consommation excessive d'alcool
- Exercices physiques intenses
- Âge \geq 65 ans
- Sexe féminin
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète accompagné de stéatose hépatique
- Interventions chirurgicales et traumatisme
- Constitution fragile
- Situations pouvant entraîner une élévation du taux plasmatique de l'ingrédient actif (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

Comme on l'observe avec les autres inhibiteurs de l'HMG-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 des comprimés de simvastatine dont 24 747 (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 12 064 patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et traités au moyen de comprimés de simvastatine 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 la simvastatine 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 d'AG-Simvastatin est déconseillée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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.

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 = 7 367), comparativement à 0,24 % chez les patients d'origine chinoise (n = 5 468). 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Médicaments contre-indiqués

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4, par exemple les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole), les antibiotiques (érythromycine, clarithromycine et télichromycine), 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [Pharmacocinétique](#)).

Gemfibrozil, cyclosporine ou danazol : La prise concomitante de ces médicaments et de simvastatine est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [Pharmacocinétique](#)).

Autres médicaments : Les fibrates autres que le gemfibrozil (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) ou le fénofibrate, l'amiodarone, les bloqueurs des canaux calciques (vérapamil, diltiazem et amlodipine), l'acide fusidique¹, la niacine, le lomitapide et le grazoprévir/elbasvir (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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.

Ophtalmologique

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.

Peau

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

Rénal

Étant donné que l'excrétion rénale des comprimés de simvastatine est très faible, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (voir [Musculo-squelettique](#)).

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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

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

- **Fertilité**

Voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

Surveillance et tests de laboratoire

Dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient traité avec AG-Simvastatin®, on devrait déterminer les taux de transaminases sériques et de créatine kinase (CK) d'origine cardiaque et non cardiaque. Le dosage périodique de la CK est recommandé chez les patients dont on augmente la dose à 80 mg.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

AG-Simvastatin est contre-indiqué durant la grossesse (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

L'innocuité de la 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 des comprimés de 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 des comprimés de simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase de structure apparentée soit différente de celle observée dans la population générale, la prise d'AG-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 AG-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 d'AG-Simvastatin pendant la grossesse ou jusqu'à ce qu'on puisse confirmer que la patiente n'est pas enceinte (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

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 AG-Simvastatin ne devraient pas allaiter (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la simvastatine chez les patients de 10 à moins de 18 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 [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [8.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit recommander aux adolescentes d'utiliser un mode de contraception approprié pendant leur traitement au moyen de la simvastatine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 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.

7.1.4 Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans qui ont reçu de la simvastatine lors des études cliniques contrôlées, l'efficacité de la 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.

Les personnes âgées peuvent être plus susceptibles de présenter une myopathie (voir [Musculo-squelettique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les résultats d'études menées auprès de plus de 2 300 patients, dont plus de 1 200 ont été traités pendant 1 an, et plus de 230 pendant 2 ans ou davantage, ont montré que les comprimés de simvastatine sont généralement bien tolérés et que les effets indésirables du médicament sont habituellement légers et transitoires.

Les effets indésirables les plus graves liés à l'emploi de comprimés de simvastatine ont été une augmentation persistante des transaminases sériques, une myopathie/rhabdomyolyse accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie, une myalgie et une myopathie (voir [Musculo-squelettique](#), [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans le cadre des essais cliniques (chez au moins 1 % des sujets) et pouvant être associés au traitement avec la simvastatine étaient les suivants : douleur abdominale, constipation, flatulences, asthénie et céphalées (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors des études cliniques contrôlées effectuées avant la commercialisation des comprimés de 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 d'au moins 0,5 % parmi 2 361 patients traités avec des comprimés de simvastatine dans le cadre d'études cliniques effectuées avant la commercialisation du produit, et considérés comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 – Effets indésirables liés aux médicaments* signalés chez au moins 0,5 % des patients traités avec des comprimés de simvastatine

	Comprimés de simvastatine (n = 2 361) %
Affections gastro-intestinales	
Douleur abdominale	2,2
Régurgitation acide	0,5
Constipation	2,5
Dyspepsie Diarrhée	0,6
Flatulences	0,8
Nausées	2,0
	1,1
Affections du système nerveux	
Céphalées	1,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruptions cutanées	0,7
Divers	
Asthénie	0,8

* Considérés comme potentiellement, probablement ou certainement liés aux médicaments selon l'évaluation des investigateurs.

Au cours de l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)] d'une durée médiane de 5,4 ans qui englobait 4 444 patients recevant 20 ou 40 mg par jour de comprimés de simvastatine (n = 2 221) ou un placebo (n = 2 223), les profils d'innocuité et de tolérance ont été comparables dans les deux groupes.

Affections oculaires : Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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 [Hépatique/biliaire/pancréatique](#), Surveillance et tests de laboratoire et Musculo-squelettique).

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 [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Affections endocriniennes :

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

Affections oculaires :

Myasthénie oculaire

Affections gastro-intestinales :

Vomissements

Affections hématologiques :

Anémie

Leucopénie

Purpura

Affections hépatobiliaires :

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

Investigations :

Élévations de la phosphatase alcaline et de la γ -glutamyl-transpeptidase

Augmentation des taux d'HbA_{1c} et de la glycémie sérique à jeun

Affections musculo-squelettiques :

Rhabdomyolyse

Crampes musculaires

Myalgie

Myasthénie grave

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire associés à l'utilisation de statines (voir [Musculo-squelettique](#)).

Affections du système nerveux :

Étourdissements

Paresthésie

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique accompagnée de faiblesse musculaire ou de troubles sensoriels ont été rapportés.

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 temps écoulé 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).

Affections respiratoires :

Maladie pulmonaire interstitielle

Affections psychiatriques :

Dépression

Insomnie

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dysfonction érectile

Affections du système immunitaire :

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

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

Affections de la peau :

Alopécie

Érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens-Johnson

Lichen plan

Prurit

Éruptions cutanées

Autres :

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés lors des études cliniques avec des comprimés de 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 anxiété, et troubles du sommeil, y compris cauchemars.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'administration concomitante avec les médicaments suivants est contre-indiquée (voir les renseignements plus détaillés à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) :

- Gemfibrozil
- Cyclosporine
- Danazol

ainsi qu'avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les suivants :

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Consultez les renseignements d'ordonnance de tous les médicaments utilisés en concomitance avec AG-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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des études de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	EC	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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Résines fixatrices des acides biliaires (cholestyramine)		Les données préliminaires semblent indiquer que l'administration conjointe de comprimés de simvastatine et de cholestyramine, une résine fixatrice des acides biliaires, entraîne des effets hypocholestérolémiants additifs.	Lorsque AG-Simvastatin 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 d'AG-Simvastatin.
Bloqueurs des canaux calciques : amlodipine	EC	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.
Bloqueurs des canaux calciques : vérapamil ou diltiazem	EC	Dans une étude clinique, les patients qui ont pris du diltiazem conjointement avec la simvastatine à 80 mg présentaient un risque accru de myopathie.	Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec du vérapamil ou du diltiazem, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour.
Colchicine		Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés à la suite de l'administration concomitante	Il est recommandé de surveiller étroitement les patients recevant ce traitement d'association.

		de colchicine et de simvastatine chez des patients atteints d'insuffisance rénale.	
Anticoagulants coumariniques	EC	Dans deux études cliniques, l'une menée auprès de volontaires sains et l'autre auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie, la simvastatine administrée à raison 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), est passé 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.	Chez 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 significatives 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 avec la simvastatine n'a ni entraîné d'hémorragies ni eu d'effet sur le temps de prothrombine.
Daptomycine		Des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse ont été observés à la suite de l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et de daptomycine.	On doit interrompre temporairement l'administration d'AG-Simvastatin chez les patients qui prennent de la daptomycine, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie/

			rhabdomyolyse (voir Musculo-squelettique).
Digoxine		L'administration conjointe de comprimés de simvastatine et de digoxine chez des volontaires en bonne santé a entraîné une légère élévation (< 0,3 ng/mL) des concentrations plasmatiques de digoxine (mesurées par une technique de radio-immunodosage), par rapport aux concentrations obtenues avec l'administration conjointe de digoxine et d'un placebo.	Les patients qui prennent de la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
Acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse)	EC	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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).	L'acide fusidique ne doit pas être administré en association avec les statines. Dans les cas où l'utilisation de l'acide fusidique à action générale est jugée essentielle, le traitement avec la simvastatine doit être interrompu pour la durée du traitement avec l'acide fusidique. Dans des cas exceptionnels nécessitant un traitement prolongé au moyen de l'acide fusidique à action générale, par exemple pour traiter une infection sévère, il est nécessaire que le médecin justifie sa décision d'administrer la simvastatine conjointement avec l'acide fusidique. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques, au cas par cas, ainsi que d'une surveillance médicale étroite.
Fostamatinib	EC	L'administration conjointe de simvastatine à 40 mg (dose unique) et de fostamatinib à	Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec du

		100 mg deux fois par jour à entraîné une augmentation de 64 % de l'ASC et une hausse de 113 % de la Cmax de la simvastatine, ainsi qu'une augmentation de 66 % de l'ASC et une hausse de 83 % de la Cmax de la forme acide de la simvastatine.	fostamatinib, une réduction de la dose d'AG-Simvastatin peut s'avérer nécessaire.
Gemfibrozil, cyclosporine ou danazol	EC	Le risque de myopathie/rhabdomyolyse augmente lorsque les comprimés de simvastatine sont administrés conjointement avec la cyclosporine, le danazol ou le gemfibrozil.	L'usage concomitant de ces médicaments avec la simvastatine est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Musculo-squelettique et Pharmacocinétique).
Lomitapide	EC	L'administration concomitante de lomitapide peut accroître le risque de myopathie/rhabdomyolyse (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Musculo-squelettique).	Chez les patients qui prennent AG-Simvastatin en association avec du lomitapide, la dose d'AG-Simvastatin ne devrait pas excéder 40 mg par jour.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4	EC	Les patients qui prennent d'autres médicaments connus pour leur effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 conjointement avec la simvastatine, en particulier lorsque celle-ci est administrée à des doses élevées, 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.
Niacine (acide nicotinique) [≥ 1 g/jour]	EC	Des cas de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, sont survenus chez des patients qui recevaient un traitement associant des comprimés de simvastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec de la niacine, notamment chez des sujets atteints d'insuffisance rénale préexistante.	Bien que la seule population asiatique évaluée dans le cadre de cette étude clinique était d'origine chinoise et que la fréquence des cas de myopathie soit plus élevée chez les patients d'origine chinoise que chez ceux d'autres origines, l'administration concomitante de simvastatine et de doses

		<p>Dans une étude clinique (suivi médian de 3,9 ans) menée chez des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et dont les taux de LDL-C étaient bien maîtrisés avec la simvastatine à 40 mg/jour, avec ou sans ézétimibe à 10 mg, l'ajout de la niacine à des doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour) n'a procuré aucun bienfait additionnel sur les résultats cardiovasculaires. Par conséquent, on doit soupeser attentivement les bienfaits de l'administration concomitante de simvastatine et de niacine au regard des risques potentiels. De plus, dans cette même étude, la fréquence des cas de 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 laropirant à 2 g/40 mg.</p>	<p>hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.</p>
Autres fibrates	EC	<p>Ces hypolipidémiantes peuvent causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. Lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fénofibrate, le risque de</p>	<p>Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (voir 2 CONTRE-INDICATIONS) ou le fénofibrate, la dose de</p>

		<p>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.</p>	<p>simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour. L'ajout d'un fibrate à la simvastatine n'entraîne généralement qu'une légère réduction additionnelle du taux de LDL-C, mais pourrait être associé à 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 étroite, l'administration conjointe de fibrates et de simvastatine n'a entraîné aucun cas de myopathie.</p>
<p>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</p>	<p>EC</p>	<p>Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentent le risque de myopathie puisqu'ils accroissent l'activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase dans le plasma pendant le traitement avec la simvastatine.</p>	<p>La simvastatine est elle-même un substrat du CYP3A4. Cependant, la simvastatine n'exerce pas d'activité inhibitrice à l'égard du CYP3A4; elle ne devrait donc pas influencer sur les taux plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (voir Pharmacocinétique). L'usage concomitant de médicaments ayant un effet inhibiteur puissant sur le CYP3A4 (p. ex., itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télichromycine, inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, néfazodone, médicaments contenant du cobicistat) est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>

			Musculo-squelettique et Pharmacocinétique).
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 médicaux qui sont des inhibiteurs de l'OATP1B1 peut entraîner une élévation 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 élévation 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 dans le cas des patients qui reçoivent un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (voir Cancérogenèse et mutagenèse).

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Association avec d'autres traitements

Au cours des études cliniques, les comprimés de simvastatine ont été administrés 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.

Tableau 4 – Interactions médicamenteuses associées à un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse

Agents causant une interaction	Recommandations posologiques
<p>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</p> <ul style="list-style-type: none"> Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine <p>Inhibiteurs de la protéase du VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat <p>Cyclosporine</p> <p>Danazol</p> <p>Gemfibrozil</p>	<p>Contre-indiqués avec la simvastatine.</p>
<p>Autres fibrates (à l'exception du fénofibrate)</p> <p>Vérapamil</p> <p>Diltiazem</p>	<p>La dose de simvastatine ne doit pas excéder 10 mg par jour.</p>
<p>Elbasvir</p> <p>Grazoprévir</p> <p>Amiodarone</p> <p>Amlodipine</p>	<p>La dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour.</p>
<p>Acide fusidique</p>	<p>L'utilisation concomitante d'acide fusidique et de simvastatine n'est pas recommandée.</p>
<p>Niacine (≥ 1 g/jour)</p>	<p>L'utilisation concomitante de niacine et de simvastatine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.</p>
<p>Lomitapide</p>	<p>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.</p>
<p>Daptomycine</p>	<p>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.</p>
<p>Jus de pamplemousse</p>	<p>Éviter de consommer du jus de pamplemousse.</p>

9.5 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.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

AG-Simvastatin peut provoquer une augmentation des taux sériques de transaminases et de créatine kinase (provenant des muscles de l'appareil musculo-squelettique). 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 [Hépatique/biliaire/pancréatique, Surveillance et tests de laboratoire](#), [Musculo-squelettique](#) et [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Le tableau suivant présente un sommaire des recommandations posologiques pour les agents causant une interaction (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Pharmacocinétique](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Après son ingestion, les comprimés de simvastatine, une lactone inactive, sont hydrolysés 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.

10.2 Pharmacodynamie

Les comprimés de simvastatine réduisent la production de cholestérol par le foie et provoquent 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.

Les comprimés de simvastatine réduisent 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

pathogénèse 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 les comprimés de simvastatine réduisent 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 les comprimés de 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 les comprimés de simvastatine n'entraînent 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 des comprimés de simvastatine, la possibilité d'un changement dans la composition de la particule de LDL (rapport lipide/protéine) ne doit pas être exclue. Les comprimés de simvastatine provoquent par ailleurs une hausse du HDL-cholestérol, de même qu'une baisse du VLDL-cholestérol et des triglycérides plasmatiques (voir [14 ESSAIS 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 AG-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 stéroïdogenèse (voir [Endocrinien/métabolisme](#)). 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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.

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 la simvastatine administrée 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 comprimés de simvastatine.

Distribution :

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.

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 [Pharmacocinétique](#)). 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.

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 ou sur l'OATP1B1, ou sur les deux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe du diltiazem a augmenté de 2,7 fois l'exposition à la forme acide de la simvastatine, une hausse qui serait attribuable

à son action inhibitrice sur le CYP3A4 (voir [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe d'une dose unique de 2 g de niacine à libération prolongée et de simvastatine à 20 mg a entraîné une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine et de la forme acide de la simvastatine (de 1,4 et de 1,6 fois, respectivement) et de la C_{max} des concentrations plasmatiques de la forme acide de la simvastatine (de 1,8 fois) [voir [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [Musculo-squelettique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Élimination

À la suite de l'administration chez l'humain d'une dose orale de simvastatine marquée au ¹⁴C, 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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

Lors d'une étude menée auprès de 16 patients âgés de 70 à 78 ans ayant reçu des comprimés de simvastatine à raison de 40 mg par jour, la concentration plasmatique moyenne des inhibiteurs totaux a augmenté d'environ 45 % comparativement à 18 autres patients âgés de 18 à 30 ans. Toutefois, aucun ajustement de la posologie n'est habituellement recommandé.

- **Enfants**

Lors d'une étude menée auprès d'enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), la dose de comprimés de simvastatine administrée était de 10 mg au cours des 8 premières semaines, de 20 mg au cours des 8 semaines suivantes, et de 40 mg par la suite. Dans le cadre d'une phase de prolongation de 24 semaines, 144 patients ont choisi de poursuivre le traitement et ont reçu la simvastatine à 40 mg ou le placebo. Les comprimés de simvastatine ont entraînés une réduction significative du taux plasmatique de

cholestérol total, de LDL-C et d'apolipoprotéine B dans l'étude portant sur des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé). Les résultats à 48 semaines de la phase de prolongation étaient comparables à ceux observés à la 24^e semaine (voir [Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote \(âgés de 10 à moins de 18 ans\)](#)).

- **Insuffisance rénale :**

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

AG-Simvastatin doit être conservé à la température ambiante (15 °C - 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

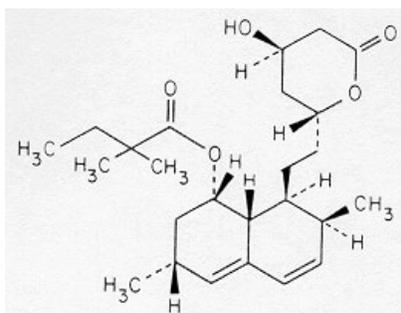
Substance pharmaceutique

Nom propre : simvastatine

Nom chimique : 2,2-diméthylbutanoate de [1S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*), 8a β]]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-diméthyl-8-[2-(tétrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)éthyl]-1-naphtalényle

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₈O₅ : 418,58 g/mol

Formule de structure :



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

Solubilité :

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

Le coefficient de partage K_p (où K_p = concentration en phase organique/concentration en phase aqueuse) calculé pour la simvastatine dans un système tampon acétate et octanol-1 à pH 4 ou acétate et octanol-1 à pH 7,2 est > 1 995.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypercholestérolémie primitive et hyperlipidémie

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

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN 502-00, 502-01, 003 (étude 5002)	Étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo portant sur la réponse en fonction de la dose chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive	Comprimés de simvastatine 10 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir Placebo Orale 4 semaines	416	19 à 70	Hommes Femmes
	Étude comparative à faible dose – Étude multinationale, à répartition aléatoire et à double insu	Comprimés de simvastatine 5 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 10 mg 1 f.p.j. le soir Fluvastatine 20 mg Fluvastatine 40 mg	109 110 105 108 Total : 432	Tous les participants étaient âgés de moins de 70 ans	Hommes Femmes
PN117-06 (États-Unis) PN117-07 (ailleurs qu'aux États-Unis)	Étude comparative à forte dose – Étude de phase III à deux groupes parallèles et à double insu	Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 80 mg 1 f.p.j. le soir Orale 24 semaines	433 664 Total : 1 097	25 à 71	Hommes Femmes
PN529-05	Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) – Étude multicentrique, à répartition aléatoire,	Comprimés de simvastatine 20 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 40 mg 1	Total : 4 444	35 à 70	Hommes Femmes

	à double insu et contrôlée par placebo	f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 80 mg 1 f.p.j. le soir Placebo 4,9 à 6,3 ans			
PN133	Étude multicentrique croisée, équilibrée, à double insu, contrôlée par placebo, en 3 périodes, portant sur l'hyperlipidémie mixte	Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de Simvastatine 80 mg 1 f.p.j. le soir Placebo Orale Durée : régime alimentaire/placebo pendant 4 semaines suivi de trois périodes de traitement de six semaines	123 124 125 Total : 372	23 à 70	Hommes Femmes

Les comprimés de simvastatine se sont révélés 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 les comprimés de 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 (voir le [tableau 6](#)) a permis de démontrer que les comprimés de simvastatine, administrés en une seule dose le soir, était aussi efficace que lorsque la dose était fractionnée en deux prises. Les comprimés de simvastatine ont 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 6 – 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)
Comprimés de simvastatine 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

f.p.j. = fois par jour

Le [tableau 7](#) présente les résultats de trois 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 7 – 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					
Comprimés de simvastatine - 5 mg*	109	-19	-26	10	-12
- 10 mg*	110	-23	-30	12	-15
Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)					
Placebo	2 223	-1	-1	0	-2
Comprimés de simvastatine - 20 mg*	2 221	-28	-38	8	-19
Étude comparative à forte dose					
Comprimés de 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
Comprimés de 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 7](#) présente les résultats des analyses de sous-groupes de deux études incluant des patients atteints d'hyperlipidémie de type IV selon la classification de Fredrickson. Les deux études ont été menées à double insu et contrôlées par placebo. La première était une étude croisée visant à comparer un placebo et les comprimés de simvastatine à 40 mg et à 80 mg par jour; la deuxième était une étude menée en mode parallèle comparant un placebo et les comprimés de 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. Les comprimés de simvastatine, administré à raison de 40 et de 80 mg par jour, ont réduit respectivement de 12 % et de 23 % le taux élevé de cholestérol total 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 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 8](#) 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 8 – Comprimés de 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 %	
	Comprimés de simvastatine 20 mg	Comprimés de simvastatine 40 mg	Comprimés de simvastatine 20 mg	Comprimés de 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.

Les comprimés de simvastatine (à des doses comprises entre 5 et 80 mg par jour) réduisent 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). Les comprimés de simvastatine permettent 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.

Maladie coronarienne

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la maladie coronarienne

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN004	Comprimés de simvastatine vs cholestyramine – Étude multicentrique à deux groupes parallèles et à double insu	Comprimés de simvastatine : 20 mg 1 f.p.j. le soir 40 mg 1 f.p.j. le soir Cholestyramine : 4 à 12 g 2 f.p.j. 4 semaines placebo suivi de 12 semaines de traitement	250	19 à 71	Hommes Femmes

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN511	Comprimés de simvastatine vs cholestyramine – Étude à deux groupes parallèles et à double insu	Comprimés de simvastatine 20 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir À la semaine 6 : cholestyramine, sachets de 4 g, 4 à 12 g 2 f.p.j. Orale Placebo pendant 4 semaines suivi de 12 semaines de traitement comparatif	261	18 à 74	Hommes Femmes
PN509	Comprimés de simvastatine vs gemfibrozil – Étude à deux groupes parallèles, à double insu et contrôlée par produit actif	Groupe I : 5 mg 1 f.p.j. le soir ou 10 mg 1 f.p.j. le soir Groupe II : 10 mg 1 f.p.j. le soir ou 20 mg 1 f.p.j. le soir Gemfibrozil 600 mg 2 f.p.j.	290 (284 analysés)	18 à 76	Hommes Femmes
PN529-05	Étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) – Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Comprimés de simvastatine 20 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir Comprimés de simvastatine 80 mg 1 f.p.j. le soir Placebo Orale 4,9 à 6,3 ans	4 444	35 à 70	Hommes Femmes

PN102	HPS (Heart Protection Study) – Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir Placebo Orale 5 ans	20 536	(40 à 80) Médiane : 64	Hommes Femmes
	Multicentre Anti-Atheroma – Étude clinique contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu	Comprimés de simvastatine 20 mg 1 f.p.j. le soir Placebo Orale Durée : 48 mois	404	30 à 67	Hommes Femmes

Les comprimés de simvastatine ont été comparés 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 [10](#), [11](#) et [12](#).

Tableau 10 – Comprimés de 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)	VLDL-C (médiane)	TG (moyenne)
Comprimés de simvastatine 20 mg, 1 f.p.j. le soir	84	-27	-32	+10	-36	-31	-8	-13
	81	-33	-41	+10	-45	-38	-28	-21
Cholestyramine 4 à 24 g/jour [†]	85	-15	-21	+8	-25	-19	+7	+15

[†] Dose maximale tolérée

Tableau 11 – Comprimés de 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)
Comprimés de simvastatine	177	-33	-41	+15	-46	-39	-10

20 et 40 mg, 1 f.p.j. le soir							
Cholestyramine 4 à 12 g, 2 f.p.j.	84	-21	-30	+10	-35	-26	+36

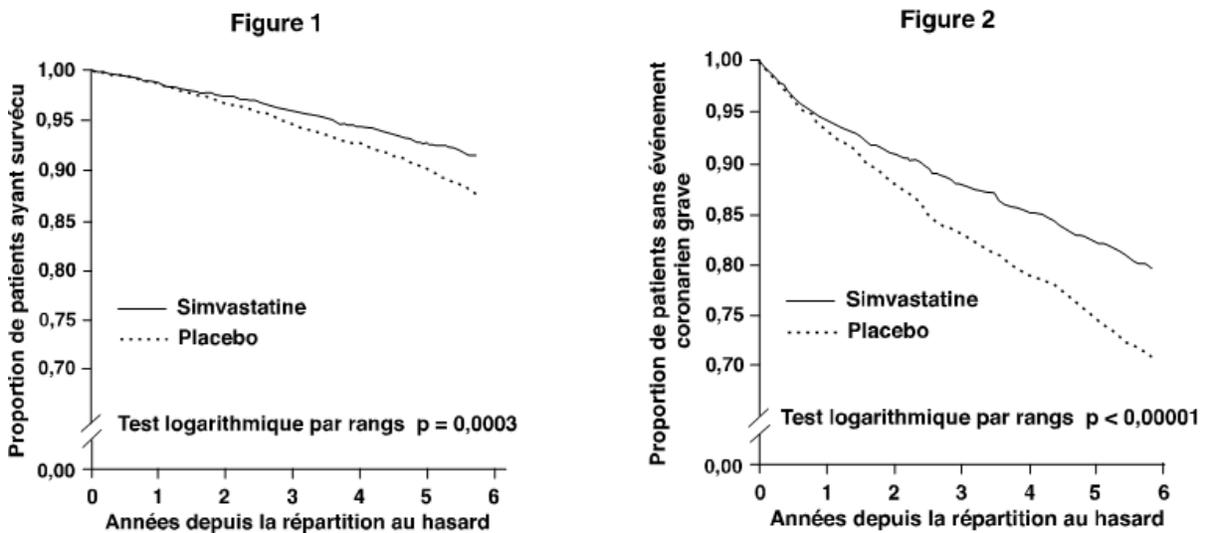
Tableau 12 – Comprimés de simvastatine vs gemfibrozil (variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

TRAITEMENT	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C/ HDL-C (moyenne)	VLDL-C (médiane)	TG (moyenne)
Comprimés de simvastatine 5 à 10 mg (Groupe I)[†]	68	-21	-26	+7	-28	-25	-10
Comprimés de 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-C < 195 mg/dL)							
^{††} (Groupe II, valeur initiale du LDL-C ≥ 195 mg/dL)							

Les résultats obtenus ont montré que les comprimés de simvastatine entraînaient, 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. Les comprimés de simvastatine ont 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. Les comprimés de simvastatine ont 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 comprimés 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 des comprimés de 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 les comprimés de 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. Les comprimés de simvastatine ont réduit

de 30 % le risque de mortalité (voir la figure 1) [$p = 0,0003$; 182 décès dans le groupe traité avec des comprimés de simvastatine contre 256 dans le groupe placebo] et de 42 % le risque de mortalité d'origine coronarienne (111 contre 189). Les comprimés de simvastatine ont 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) [voir la 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. Les comprimés de simvastatine ont 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 les comprimés de simvastatine ont 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, les comprimés de simvastatine ont 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. Les comprimés de simvastatine ont 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 congestive** ne pouvaient participer 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.

- 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 des comprimés de 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 aléatoire et contrôlée par placebo auprès de 20 536 patients (10 269 ont reçu des comprimés de simvastatine à 40 mg et 10 267 le placebo). Les patients âgés de 40 à 80 ans (97 % de race blanche) présentaient un risque élevé d'événements coronariens graves (c.-à-d. patients atteints de diabète ou ayant des antécédents d'accident ou de maladie vasculaire cérébrale, de maladie vasculaire périphérique ou 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).

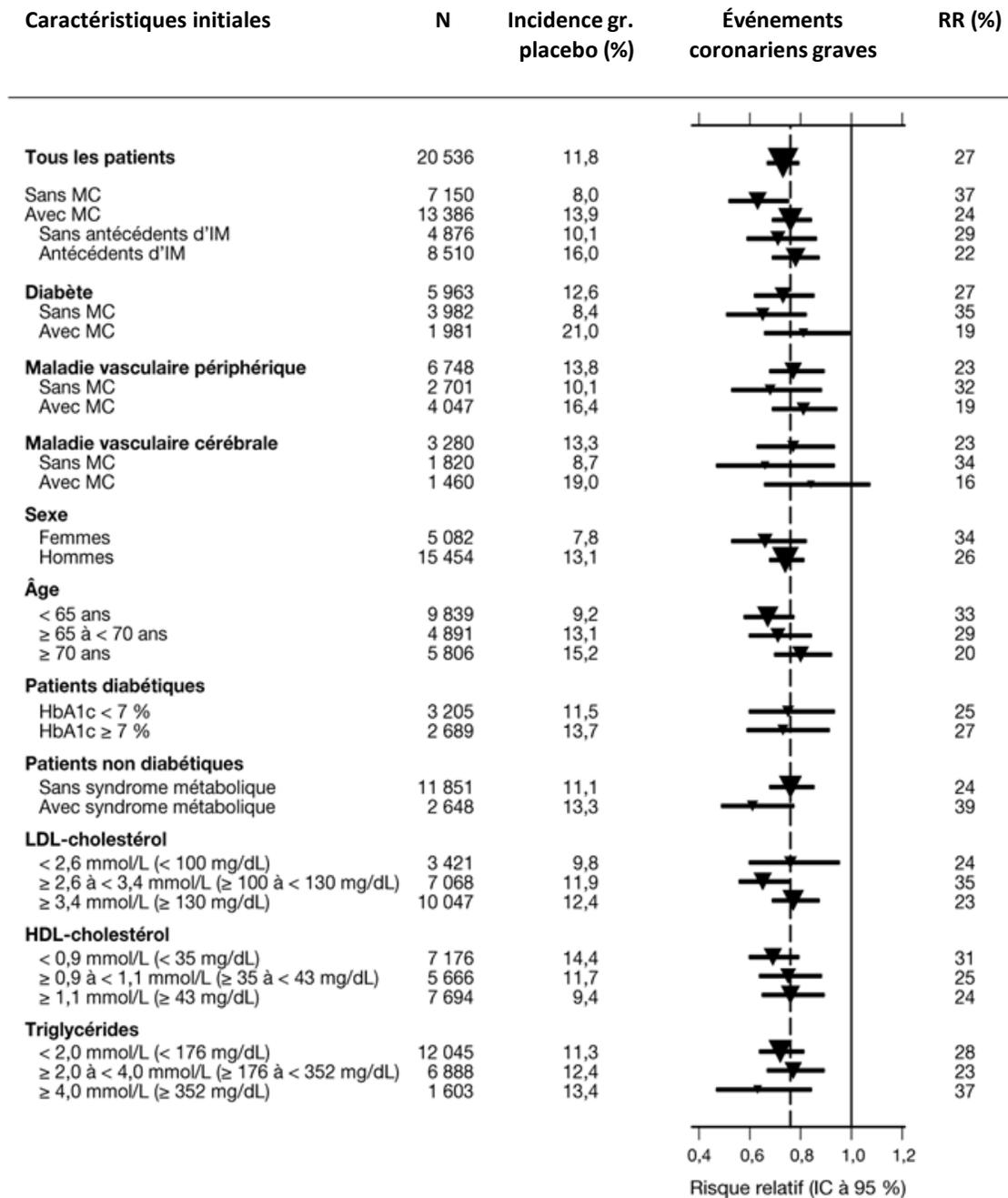
Les résultats de l'étude HPS ont montré que les comprimés de simvastatine administrés à raison de 40 mg par jour ont entraîné une réduction significative des événements suivants : mortalité générale et mortalité d'origine coronarienne, événements coronariens graves (paramètre regroupant les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine coronarienne), accidents vasculaires cérébraux et interventions de revascularisation coronarienne (voir le [tableau 13](#)). 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 de comprimés de simvastatine qui n'ont pas pris le médicament à l'étude).

Tableau 13 – Résumé des résultats de l'étude HPS

Paramètres	Comprimés de simvastatine (n = 10 269) (%)	Placebo (n = 10 267) (%)	Réduction du risque absolu* (%) (IC à 95 %)	Réduction du risque relatif (%) (IC à 95 %)	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 des comprimés de simvastatine sur les événements coronariens graves pour des sous-groupes de patients sélectionnés.

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

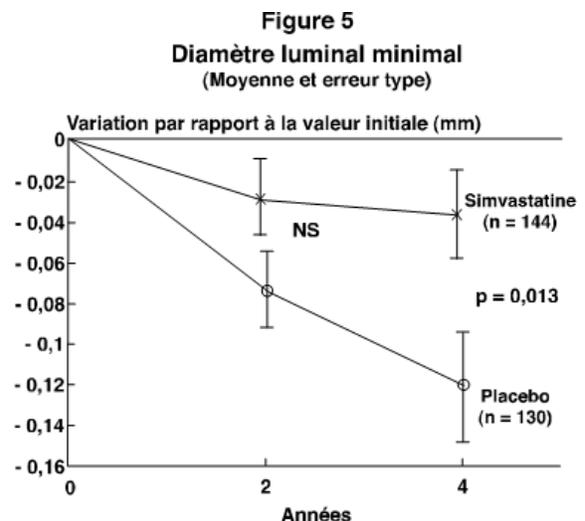
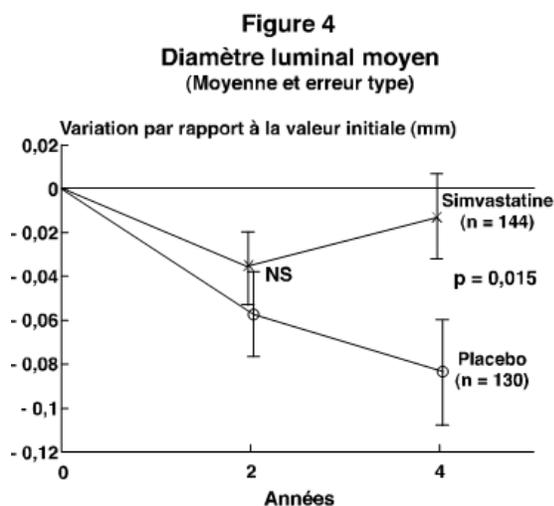


MC = maladie coronarienne; IM = infarctus du myocarde; N = nombre de patients dans chaque sous-groupe. Tous les sous-groupes ont été déterminés au départ. L'incidence dans le groupe placebo correspond au pourcentage de patients du groupe placebo qui ont subi au moins un événement coronarien grave durant l'étude. Les triangles inversés indiquent le risque relatif dans le groupe de comprimés de 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 des comprimés de 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 (Multicentre Anti-Atheroma Study), les effets du traitement avec des comprimés de 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 des comprimés de 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, les comprimés de simvastatine ont 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 ($p = 0,003$). Les comprimés de simvastatine ont 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 appairer les clichés pris selon la même incidence au début de l'étude et après deux et quatre ans.



Toutefois, les patients qui présentaient une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ne pouvaient participer 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.

Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (âgés de 10 à moins de 18 ans)

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

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN-163	Étude à double insu et contrôlée par placebo	Comprimés de simvastatine 40 mg 1 f.p.j. le soir Placebo Orale 24 semaines	175	14,1 (10 à 17)	Garçons Filles

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 moins de 18 ans (âge moyen de 14,1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été répartis au hasard pour recevoir la simvastatine ou un placebo pendant 24 semaines (étude de base). Pour pouvoir participer 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.

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

Après 24 semaines de traitement, le taux moyen de 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 les comprimés de simvastatine à 40 mg, comparativement à 5,38 mmol/L (207,8 mg/dL) [plage de 3,32 à 8,65 mmol/L (128,0 à 334,0 mg/dL)] dans le groupe recevant le placebo.

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

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

TRAITEMENT	N		C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	TG (médiane)	Apo B (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]	1,86 g/L [186,3]
Comprimés de 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]

14.2 Études de biodisponibilités comparatives

Une étude pivot de bioéquivalence ouverte, équilibrée, de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire a été menée en insu auprès de 79 adultes des deux sexes âgés de 19 à 43 ans, en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés AG-Simvastatin 80 mg (Angita Pharma Inc.) et des comprimés ZOCOR® 80 mg (Merck Frosst Canada Ltd). Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Simvastatine (1 x 80 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % *
ASC _T (ng·h/mL)	196,45 227,98 (51,68)	183,62 217,01 (60,52)	107,0	99,6 – 114,9
ASC _I (ng·h/mL)	213,17 243,85 (48,86)	197,79 232,81 (59,42)	107,8	100,2 – 115,9
C _{max} (ng/mL)	48,39 59,28 (64,68)	49,82 59,00 (60,13)	97,1	88,1 – 107,1
T _{max} ³ (h)	1,85 (54,11)	1,75 (62,13)		
T _½ ³ (h)	5,36 (46,35)	5,26 (48,25)		

* Fondées sur des estimations de moyennes par moindres carrés

1 AG-Simvastatin (simvastatine) comprimés, 80 mg (Angita Pharma Inc.)

2 ZOCOR® (simvastatine) comprimés, 80 mg (Merck Frosst Canada Ltd.)

3 Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë :

Tableau 16 – Toxicité aiguë

Simvastatine			
Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Femelle	Orale	4 411

Souris	Mâle	Orale	3 000
--------	------	-------	-------

Simvastatine			
Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	Femelle	Intrapéritonéale	798
Souris	Mâle	Intrapéritonéale	1 033
Souris	Femelle	Sous-cutanée	1 800
Souris	Mâle	Sous-cutanée	1 009
Rat	Femelle	Orale	> 5 000
Rat	Mâle	Orale	4 438
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	705
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	898
Rat	Femelle	Sous-cutanée	672
Rat	Mâle	Sous-cutanée	1 088
Chien	F/M	Orale	> 5 000
Forme acide di-hydroxylée à chaîne ouverte de la simvastatine L-654,969			
Souris	Femelle	Orale	1 820
Souris	Mâle	Orale	1 625
Rat	Femelle	Orale	1 280
Rat	Mâle	Orale	2 080

Toxicité chronique :

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

Tableau 17 – Simvastatine – Effets défavorables significatifs

	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 déterminée		

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 18 – Simvastatine – Principaux effets défavorables observés au cours des études d’innocuité

Relation avec l’inhibition de l’HMG-CoA réductase

Assurément 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 musculosquelettique 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.

Cancérogénicité :

Lors des études initiales visant à évaluer le pouvoir cancérigène 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 comprimés 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.

Génotoxicité :

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAG-Simvastatin

Comprimés de simvastatine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AG-Simvastatin** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AG-Simvastatin**.

Pour quoi AG-Simvastatin est-il utilisé?

AG-Simvastatin est utilisé chez les adultes et les enfants (âgés de 10 à moins de 18 ans), en association avec un changement des habitudes alimentaires, pour :

- abaisser dans le sang les taux de cholestérol et de corps gras ou lipides appelés triglycérides; et
- réduire les blocages d'une ou de plusieurs artères.

Chez les adultes, AG-Simvastatin peut réduire les risques pour la santé associés à la maladie coronarienne, dont les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux ou le décès.

Comment AG-Simvastatin agit-il?

La simvastatine fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom de « statines » et plus précisément appelés inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les statines empêchent le foie de fabriquer l'HMG-CoA réductase, une enzyme dont l'organisme a besoin pour produire le cholestérol. AG-Simvastatin est utilisé, en association avec un changement des habitudes alimentaires, pour aider à contrôler votre taux sanguin de cholestérol. Des médicaments comme AG-Simvastatin sont prescrits **en plus et non en remplacement** du régime alimentaire et d'autres mesures.

Quels sont les ingrédients dans AG-Simvastatin?

Ingrédient médicinal : simvastatine

Ingrédients non médicinaux : acide ascorbique, acide citrique monohydraté, amidon pré-gélatinisé, hydroxyanisole butylé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (les comprimés à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg en contiennent) , stéarate de magnésium et talc.

AG-Simvastatin est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

(rouge brique).

Ne prenez pas AG-Simvastatin si :

- vous êtes allergique à la simvastatine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'AG-Simvastatin;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez le devenir. Si vous devenez enceinte, vous devez cesser immédiatement de prendre AG-Simvastatin et communiquer avec votre professionnel de la santé;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- vous présentez une affection hépatique évolutive;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - certains antifongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole);
 - certains médicaments utilisés pour traiter le VIH (nelfinavir, ritonavir ou saquinavir);
 - certains médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C (bocéprévir ou télaprévir);
 - certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine ou télithromycine);
 - des médicaments contenant du cobicistat;
 - de la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression;
 - du gemfibrozil, utilisé pour diminuer le cholestérol;
 - de la cyclosporine, utilisée pour prévenir les rejets de greffons;
 - du danazol, utilisé pour traiter l'endométriозe ou la maladie fibrokystique du sein.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AG-Simvastatin, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez ou êtes à risque de diabète
- si vous avez un problème à la thyroïde
- si vous prenez, régulièrement, **trois verres ou plus** de boissons alcoolisées par jour
- si vous avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris certains médicaments, comme l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la rosuvastatine
- si vous pratiquez des exercices physiques intenses
- si vous avez des problèmes avec vos reins ou votre foie
- si vous avez subi une intervention chirurgicale ou une lésion des tissus, ou si vous devez subir une intervention chirurgicale
- si vous prenez un autre médicament qui abaisse le taux de cholestérol, comme les fibrates (fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe
- si vous êtes d'origine asiatique
- si vous êtes âgé de 65 ans et plus
- si vous vous sentez faible ou frêle
- si vous présentez ou avez présenté une myasthénie grave (une maladie qui cause une faiblesse généralisée des muscles, y compris les muscles des yeux et, dans certains cas, les muscles utilisés pour respirer), car les statines peuvent entraîner l'apparition d'une myasthénie ou l'aggraver

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse : AG-Simvastatin ne devrait pas être utilisé par les femmes enceintes, car AG-Simvastatin peut nuire à la santé de votre bébé. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant toute la durée du traitement avec AG-Simvastatin. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement avec AG-Simvastatin, cessez de prendre le médicament et communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé.

Troubles musculaires (myopathie ou rhabdomyolyse) : AG-Simvastatin augmente le risque de troubles musculaires sévères. Vous devez aviser votre professionnel de la santé **immédiatement** si vous présentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexplicables, surtout si vous avez de la fièvre.

Analyses et examens médicaux : Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre AG-Simvastatin et périodiquement pendant que vous le prenez. Ces analyses permettront d'évaluer ce qui suit :

- le taux de cholestérol et d'autres substances grasses dans votre sang
- le fonctionnement de votre foie

Selon vos résultats, il se pourrait que votre professionnel de la santé décide d'ajuster la dose du médicament, d'interrompre temporairement votre traitement avec AG-Simvastatin ou d'y mettre fin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses importantes

Ne prenez pas AG-Simvastatin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- certains antifongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole);
- certains médicaments utilisés pour traiter le VIH (nelfinavir, ritonavir ou saquinavir);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C (bocéprévir ou télaprévir);
- certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine ou télichromycine);
- des médicaments contenant du cobicistat;
- de la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression;
- du gemfibrozil, utilisé pour abaisser le taux de cholestérol;
- de la cyclosporine, utilisée pour prévenir les rejets de greffons;
- du danazol, utilisé pour traiter l'endométriose ou la maladie fibrokystique du sein.

La prise d'AG-Simvastatin, en même temps qu'un de ces médicaments, peut provoquer une interaction médicamenteuse grave. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AG-Simvastatin :

- fibrates, utilisés pour abaisser les taux sanguins de lipides (comme le fénofibrate ou le bézafibrate);
- amiodarone, utilisée pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque;
- vérapamil, diltiazem ou amlodipine, utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine de poitrine ou d'autres affections cardiaques;
- lomitapide, utilisé pour traiter un type rare et grave de cholestérol d'origine génétique;
- niacine;
- daptomycine, utilisée pour traiter les infections compliquées de la peau ainsi que les infections bactériennes du sang;
- colchicine, utilisée pour traiter la goutte;
- cholestyramine, utilisée pour abaisser le taux de cholestérol;
- anticoagulants, médicaments qui préviennent la formation de caillots sanguins, comme la warfarine ou les coumarines;
- digoxine, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques;
- jus de pamplemousse (qu'il faut éviter de consommer pendant le traitement avec AG-Simvastatin).

Comment prendre AG-Simvastatin :

- Prenez AG-Simvastatin exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- On recommande de le prendre avec le repas du soir.
- Conformez-vous rigoureusement aux recommandations de votre professionnel de la santé en matière de régime alimentaire, d'exercice physique et de maîtrise du poids.
- Lorsque vous prenez AG-Simvastatin, évitez de boire du jus de pamplemousse.
- Respectez le calendrier des visites établi par votre professionnel de la santé afin que les analyses de sang nécessaires soient effectuées et que l'amélioration de votre état soit évaluée aux intervalles appropriés.

Dose habituelle :

La dose d'AG-Simvastatin qui vous a été prescrite dépend de votre problème de santé et / ou de votre taux sanguin de cholestérol. Selon votre réponse au traitement avec AG-Simvastatin, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose.

- Chez les **adultes**, la dose habituelle est de 5 mg à 40 mg à prendre une fois par jour, dans la soirée.
- Chez les **enfants** (âgés de 10 à moins de 18 ans), la dose habituelle est de 10 mg à 40 mg à prendre une fois par jour, dans la soirée. La dose maximale recommandée est de 40 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AG-Simvastatin, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous apercevez de votre oubli. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose d'AG-Simvastatin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-Simvastatin?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AG-Simvastatin. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Toux persistante et / ou essoufflement
- Dysfonction érectile
- Reflux acide
- Constipation
- Diarrhée
- Gaz intestinaux
- Nausées
- Douleur abdominale ou malaise abdominal
- Vomissements
- Confusion
- Étourdissements
- Maux de tête
- Perte de mémoire
- Trouble de la mémoire
- Perte de cheveux
- Démangeaisons
- Éruption sur la peau ou à l'intérieur de la bouche (lichen)
- Troubles du sommeil
- Faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées (maux de cœur), vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées et selles pâles, douleur à l'abdomen, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
Troubles musculaires :			
Myopathie (douleurs musculaires) : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité ou faiblesse musculaires, urines brun-rougeâtre (ayant la couleur du thé)		√	
Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre ou d'une sensation de malaise généralisé.			
Myasthénie grave (faiblesse musculaire) :			
Symptômes généralisés : difficulté à parler, à mâcher et à avaler, ou faiblesse touchant les bras et les jambes et, dans certains cas, les muscles utilisés pour respirer			√
Symptômes oculaires (touchant les yeux) : faiblesse, affaissement d'une ou des deux paupières entraînant des troubles de la vision			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles sanguins :			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe</p> <p>Thrombopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse</p>			
<p>Dépression (sentiment persistant de tristesse) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret ou de désespoir, retrait social (évitement des situations sociales, des réunions de famille ou d'amis), baisse de la libido (désir sexuel) et pensées funestes ou suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, il se peut que votre dépression s'aggrave.</p>		√	
<p>Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif intense, besoins fréquents d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue</p>	√		
<p>Maladie pulmonaire interstitielle (maladie qui provoque l'inflammation et la cicatrisation des tissus pulmonaires) : essoufflement au repos qui s'aggrave à l'effort, toux sèche</p>		√	
<p>Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher</p>		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 courriel, 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.

Entreposage :

Conserver les comprimés AG-Simvastatin à la température de la pièce, 15 -30 °C, dans leur emballage original, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Éviter aussi de les garder dans un endroit humide, telles la salle de bain et la cuisine.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AG-Simvastatin :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 10 janvier 2024