

**Monographie de produit**  
**Avec renseignements destinés aux patient·e·s**

<sup>Pr</sup>**LOVASTATIN**

comprimés de lovastatine

Pour utilisation orale

20 mg et 40 mg

USP

Régulateur du métabolisme des lipides

AA Pharma Inc.  
1165 Creditstone Road, Bureau 1  
Vaughan, Ontario  
L4K 4N7  
[www.aapharma.ca/fr/](http://www.aapharma.ca/fr/)

Date d'approbation :  
2025-07-29

Numéro de contrôle : 294001

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

<a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a>	2025-07
--	---------

### Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Indications .....</b>	<b>4</b>
1.1. Pédiatrie .....	5
1.2. Gériatrie .....	5
<b>2. Contre-indications .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Posologie et administration .....</b>	<b>6</b>
4.1. Considérations posologiques .....	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.5. Dose oubliée.....	7
<b>5. Surdose .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>7</b>
<b>7. Mises en garde et précautions .....</b>	<b>8</b>
Généralités.....	8
Système endocrinien et métabolisme.....	8
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique .....	9
Système immunitaire.....	10
Appareil musculosquelettique.....	10
Fonction visuelle .....	13
Fonction rénale .....	14
Appareil cutané.....	14
7.1. Populations particulières .....	14
7.1.1. Grossesse .....	14
7.1.2. Allaitement .....	14

7.1.3.	Enfants et adolescents.....	15
7.1.4.	Personnes âgées.....	15
<b>8.</b>	<b>Effets indésirables.....</b>	<b>15</b>
8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	15
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	16
8.4.	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	17
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	17
<b>9.</b>	<b>Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>18</b>
9.1.	Interactions médicamenteuses graves .....	18
9.4.	Interactions médicament-médicament .....	19
9.5.	Interactions médicament-aliment .....	25
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	25
<b>10.</b>	<b>Pharmacologie clinique.....</b>	<b>25</b>
10.1.	Mode d'action .....	25
10.2.	Pharmacodynamie .....	26
10.3.	Pharmacocinétique .....	29
<b>11.</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>31</b>
	<b>Partie 2: Renseignements scientifiques .....</b>	<b>32</b>
<b>13.</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques.....</b>	<b>32</b>
<b>14.</b>	<b>Études cliniques.....</b>	<b>33</b>
14.1.	Études cliniques par indication .....	33
<b>16.</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>37</b>
<b>17.</b>	<b>Monographies de référence .....</b>	<b>41</b>
	<b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>	<b>42</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

LOVASTATIN (comprimés de lovastatine) est indiqué pour :

- **Hyperlipidémie**

LOVASTATIN (comprimés de lovastatine) est indiqué comme complément au régime alimentaire, au moins équivalent à l'étape 1 du régime alimentaire de l'American Heart Association (AHA), pour la réduction des taux élevés de cholestérol total et de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb), (un trouble du métabolisme lipidique caractérisé par des taux élevés de cholestérol sérique associés à des taux normaux de triglycérides (type IIa) ou à des taux accrus de triglycérides [type IIb]) lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques seules a été inadéquate.

Après avoir établi que l'augmentation des taux de lipides plasmatiques représente un trouble primaire et non dû à des conditions secondaires telles qu'un diabète mal contrôlé, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une maladie hépatique ou des dysprotéinémies, le patient potentiel doit avoir, comme cause d'un taux élevé de cholestérol sérique total, un taux élevé de C-LDL. Cela peut être particulièrement pertinent pour les patients dont les taux de triglycérides totaux (TG) sont supérieurs à 4,52 mmol/L (400 mg/dL) ou dont les valeurs de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) sont nettement élevées, où les fractions de lipoprotéines non LDL peuvent contribuer de manière significative aux niveaux de cholestérol total sans augmentation apparente du risque cardiovasculaire. En général, le C-LDL peut être estimé selon les équations suivantes :

$$\text{C-LDL (mmol/L)} = \text{Cholestérol total} - [(0,37 \times \text{triglycérides}) + \text{C-HDL}]$$

$$\text{C-LDL (mg/dL)} = \text{Cholestérol total} - [(0,16 \times \text{triglycérides}) + \text{C-HDL}]$$

Lorsque les triglycérides totaux sont supérieurs à 4,52 mmol/L (400 mg/dl), cette équation n'est pas applicable. Chez ces patients, le C-LDL peut être obtenu par ultracentrifugation.

- **Maladie coronarienne**

Il a également été démontré que la LOVASTATIN ralentissait la progression de l'athérosclérose coronarienne chez les patients atteints d'une maladie coronarienne dans le cadre d'une stratégie de traitement visant à diminuer le taux total de cholestérol et de C-LDL aux niveaux souhaités. Dans deux essais incluant ce type de patients, c'est-à-dire dans une intervention de prévention secondaire, il a été démontré que la monothérapie par la lovastatine ralentit la progression de l'athérosclérose coronaire telle qu'évaluée par l'angiographie coronaire quantitative informatisée (QCA). Cet effet n'a cependant pas été accompagné d'une amélioration des critères cliniques (décès, infarctus du myocarde mortel/non mortel, hospitalisation pour angine instable et procédure de revascularisation coronarienne [ACTP (Angioplastie coronaire transluminale percutanée) et PAC (pontage aorto-coronarien)]) au cours de la période d'essai de 2 à 2 ans et demi. Ces essais n'ont toutefois pas été conçus pour démontrer une réduction du risque de morbidité et de mortalité coronariennes.

L'effet des comprimés de lovastatine sur la progression de l'athérosclérose dans les artères coronaires a été corroboré par des résultats similaires dans la vascularisation carotidienne. Dans l'étude sur la sténose carotidienne asymptomatique (SCA) qui incluait des patients

hyperlipidémiques présentant des lésions carotidiennes asymptomatiques précoces et sans maladie coronarienne connue, l'effet du traitement par comprimés de lovastatine sur l'athérosclérose carotidienne a été évalué par échographie en mode B. Une régression significative des lésions carotidiennes a été observée chez les patients recevant de la lovastatine seule par rapport à ceux recevant un placebo seul. La valeur prédictive des modifications de la vascularisation carotidienne pour l'accident vasculaire cérébral n'a pas encore été établie. Dans le groupe lovastatine, il y a eu une réduction significative du nombre de patients présentant des événements cardiovasculaires majeurs par rapport au groupe placebo (5 contre 14) et une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues (1 contre 8). Cependant, l'étude n'était pas suffisamment puissante pour démontrer une réduction du risque de morbidité et de mortalité coronariennes. Cet essai doit être considéré comme un essai complémentaire des autres mentionnés ci-dessus (voir [14. Études cliniques](#)).

### 1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (> 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3. Enfants et adolescents](#)).

### 1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 60 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [7.1.4. Personnes âgées](#)).

## 2. Contre-indications

- LOVASTATIN est contre-indiqué : chez les patients présentant une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- Maladie hépatique active ou élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques.
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télichromycine<sup>1</sup> et néfazodone<sup>1</sup>, et médicaments contenant du cobicistat) (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#)).
- Femmes enceintes et qui allaitent. Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des composants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). LOVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que lorsque ces patientes sont très peu susceptibles de concevoir et qu'elles ont été informées des effets nocifs possibles. Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend LOVASTATIN, le médicament doit être arrêté immédiatement et la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir peu d'effet sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primaire (voir [7.1.1. Grossesse](#) et [7.1.2. Allaitement](#)).

---

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

- Administration concomitante de cyclosporine (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9.1. Interactions médicamenteuses graves](#)).

## 4. Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

- Avant de recevoir un traitement par LOVASTATIN, les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard, qui doit se poursuivre pendant le traitement par LOVASTATIN. Un programme de surveillance du poids et d'exercices physiques doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.
- Avant de prescrire LOVASTATIN, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une augmentation des taux des lipidiques. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Patients souffrant d'hypercholestérolémie** : La dose initiale habituelle est de 20 mg/jour administrée en une seule prise au cours du repas du soir. Il a été démontré que des doses quotidiennes uniques administrées avec le repas du soir sont plus efficaces que la même dose administrée avec le repas du matin. Les ajustements de dose, si nécessaire, doivent être effectués à des intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg par jour administrés en doses uniques ou en doses fractionnées avec les repas du matin et du soir (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9. Interactions médicamenteuses](#)). Les doses fractionnées (c'est-à-dire deux fois par jour) ont tendance à être légèrement plus efficaces que les doses quotidiennes uniques.
- **Patients souffrant d'hypercholestérolémie grave** : Chez les patients présentant une hypercholestérolémie grave, des doses plus élevées (80 mg/jour) peuvent être nécessaires (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9. Interactions médicamenteuses](#)). Les taux de cholestérol doivent être surveillés périodiquement et il convient d'envisager de réduire la dose de LOVASTATIN si les taux de cholestérol passent en dessous de la plage souhaitée.
- **Patients atteints d'une maladie coronarienne établie** : Lors des essais portant sur des patients atteints d'une maladie coronarienne et recevant de la comprimés de lovastatine avec (colestipol) [Étude sur le traitement de l'athérosclérose familiale (FATS)] ou sans traitement concomitant, les doses utilisées étaient de 20 à 80 mg par jour, administrées en doses uniques ou fractionnées. Dans les deux essais qui ont utilisé la comprimés de lovastatine seule, la dose a été réduite si le cholestérol plasmatique total diminuait à moins de 2,85 mmol/L ou si le C-LDL diminuait à moins de 2,1 mmol/L, respectivement.
- **Traitement concomitant** : (voir [9.4. Interactions médicament-médicament, traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides](#)).

Chez les patients prenant du danazol, du vérapamil, du diltiazem ou des fibrates (autres que le gemfibrozil) ou des doses hypolipémiants ( $\geq 1$  g/jour) de niacine en concomitance avec LOVASTATIN, la dose de LOVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone en concomitance avec LOVASTATIN, la dose de LOVASTATIN ne doit pas dépasser 40 mg/jour (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

La posologie de LOVASTATIN doit être individualisée en fonction du taux de C-LDL de base, du rapport C-total/C-HDL et/ou des taux de TG pour atteindre les valeurs lipidiques souhaitées recommandées à la dose la plus faible possible et en fonction de la réponse du patient. Les taux de lipides doivent être surveillés périodiquement et, si nécessaire, la dose de LOVASTATIN ajustée en fonction des taux de lipides souhaités.

#### 4.5. Dose oubliée

Si on oublie de prendre un comprimé à l'heure habituelle, il doit être pris dès que possible. Toutefois, si l'heure de la dose suivante est trop proche : seule la dose prescrite doit être prise à l'heure prévue. **Il ne faut pas prendre une double dose.**

#### 5. Surdose

Cinq volontaires humains sains ont reçu jusqu'à 200 mg comprimés de lovastatine en dose unique sans effets indésirables cliniquement significatifs. Quelques cas de surdosage accidentel ont été rapportés; aucun patient n'a présenté de symptômes particuliers et tous les patients ont récupéré sans séquelles. La dose maximale prise était de 5 à 6 g.

En cas de surdose, le traitement doit être symptomatique et de soutien, la fonction hépatique doit être surveillée et un traitement approprié doit être instauré. Jusqu'à ce que davantage d'expérience soit acquise, aucun traitement spécifique en cas de surdose ne peut être recommandé.

La dialysabilité de la comprimés de lovastatine et de ses métabolites chez l'humain n'est pas connue.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

#### 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé de 20 mg, 40 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, D & C jaune n° 10 (dans les comprimés de 40 mg seulement), FD & C bleu n° 1 (dans les comprimés de 20 mg seulement), FD & C bleu n° 2, lactose, stéarate de magnésium

#### Description

Les comprimés LOVASTATIN 20 mg sont bleu pâle, octogonaux, plats, à rebord biseauté, gravés APO d'un côté, rainurés et gravés LOVA sur 20 de l'autre côté. Offerts en flacons de 100, 250 et 500 comprimés.

Les comprimés LOVASTATIN 40 mg sont vert pâle, octogonaux, plats, à rebord biseauté, gravés APO d'un côté, et gravés LOVA sur 40 de l'autre côté. Offerts en flacons de 100 et 250 comprimés.

## 7. Mises en garde et précautions

### Généralités

Avant d'instaurer un traitement par LOVASTATIN, il convient de tenter de contrôler l'hypercholestérolémie par un régime alimentaire approprié, de l'exercice, une perte de poids chez les patients en surpoids ou obèses, et de traiter d'autres problèmes médicaux sous-jacents (voir [1. Indications](#)). Il convient de conseiller au patient d'informer ses futurs médecins de l'utilisation antérieure de LOVASTATIN ou de tout autre régulateur du métabolisme lipidique.

**Les effets des modifications des taux de lipoprotéines induites par la lovastatine, notamment la réduction du cholestérol sérique, sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire ou sur la mortalité totale n'ont pas été établis.**

**Utilisation en présence d'une hypercholestérolémie familiale homozygote (HF) :** LOVASTATIN n'est pas efficace ou est moins efficace chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote rare.

(Pour l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF), voir [14. Études cliniques](#)).

**Patients souffrant d'hypercholestérolémie grave :** Des doses plus élevées (80 mg/jour) nécessaires pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave sont associées à des taux plasmatiques accrus comprimés de lovastatine.

**La prudence est de mise chez les patients présentant également une insuffisance rénale importante, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent de façon concomitante des inhibiteurs du P-450 (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9.1. Interactions médicamenteuses graves](#)).**

### Système endocrinien et métabolisme

**Fonction endocrinienne :** Étant donné que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent avec la synthèse du cholestérol, il existe un risque théorique qu'ils affaiblissent la production surrénalienne ou gonadique de stéroïdes. Des études cliniques avec la comprimés de lovastatine ont montré que cet agent ne réduit pas la concentration plasmatique de cortisol, n'altère pas la réserve surrénalienne et ne réduit pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Cependant, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez un nombre suffisant de patients. Les effets (s'il en existe) sur l'axe hypophyso-gonadique chez les femmes préménopausées sont inconnus.

Les patients sous comprimés de lovastatine qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate. La prudence est de mise si un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre hypocholestérolémiant est administré à des patients recevant d'autres médicaments (p. ex. spironolactone ou cimétidine) qui pourraient réduire les concentrations d'hormones stéroïdiennes endogènes (voir [9.1. Interactions médicamenteuses graves, Inhibiteurs du cytochrome P-450 \[CYP3A4\]](#)).

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été signalés avec la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Dans certains cas où un risque élevé de diabète était présent, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur ce faible risque accru. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

**Effet sur la lipoprotéine (a) [Lp(a)] :** Chez certains patients, l'effet bénéfique de la réduction des taux de CT (cholestérol total) et de C-LDL peut être partiellement amoindri par une augmentation concomitante des taux de Lp(a). En attendant que davantage d'expérience soit obtenue à partir d'études cliniques contrôlées, il est suggéré, lorsque cela est possible, de mesurer le taux de Lp(a) chez les patients sous traitement par la LOVASTATIN.

**Effet sur les niveaux de CoQ<sub>10</sub> (ubiquinone) :** Une diminution significative des taux plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> chez les patients traités par des comprimés de lovastatine et d'autres statines a été observée lors d'études cliniques à court terme. La signification clinique d'une éventuelle carence à long terme en CoQ<sub>10</sub> (induite par les statines) n'a pas été établie.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Dans les premières études cliniques contrôlées réalisées sur 695 patients, des augmentations marquées et persistantes (jusqu'à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques sont survenues chez 1,6 % des patients adultes ayant reçu des comprimés de lovastatine pendant au moins un an (voir [8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Lorsque le traitement a été interrompu ou arrêté chez ces patients, les taux de transaminases ont chuté lentement jusqu'aux niveaux d'avant le traitement. Les augmentations apparaissent généralement 3 à 12 mois après le début du traitement par la comprimés de lovastatine. Dans la plupart des cas, elles n'étaient pas associées à une jaunisse ou à d'autres signes ou symptômes cliniques (voir [9. Interactions médicamenteuses](#) et [8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Dans l'étude EXCEL de 48 semaines menée chez 8 245 patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée, l'incidence des augmentations marquées (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques lors de tests successifs était de 0,1 % chez les patients recevant un placebo et de 0,1 % à 20 mg/jour, de 0,9 % à 40 mg/jour et de 1,5 % à 80 mg/jour chez les patients recevant de la comprimés de lovastatine (voir [14. Études cliniques](#)).

**Il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique au départ, puis périodiquement, chez tous les patients.** Une attention particulière doit être accordée aux patients qui développent des taux élevés de transaminases sériques et aux patients chez lesquels la dose est augmentée à 40 mg/jour ou plus. Chez ces patients, les mesures doivent être répétées rapidement, puis effectuées plus fréquemment.

De rares cas d'insuffisance hépatique mortelle et non mortelle ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients prenant des statines, y compris la lovastatine. Si une lésion hépatique grave accompagnée de symptômes cliniques et/ou d'une hyperbilirubinémie ou d'une jaunisse survient pendant le traitement par LOVASTATIN, interrompez rapidement le traitement. Si l'on ne peut pas attribuer ces effets à une autre cause, il faut éviter de reprendre le traitement par LOVASTATIN.

**Si les taux de transaminases montrent des signes de progression, en particulier s'ils s'élèvent à trois fois la limite supérieure de la normale et sont persistants, le médicament doit être arrêté.**

**À l'instar d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, LOVASTATIN doit être utilisé avec précaution chez les patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.** Une maladie hépatique active ou des élévations inexplicables des taux de transaminases sériques constituent des contre-indications à l'utilisation de LOVASTATIN; si une telle affection survient pendant le traitement, il faut arrêter le traitement.

Des élévations modérées des transaminases sériques (moins de trois fois la limite supérieure de la normale) ont été rapportées après un traitement par des comprimés de lovastatine (voir [8. Effets indésirables](#)). Ces changements n'étaient pas spécifiques à la lovastatine et ont également été observés avec des régulateurs comparatifs du métabolisme lipidique. Ils apparaissaient généralement dans les trois premiers mois suivant le début du traitement, étaient souvent transitoires et n'étaient accompagnés d'aucun autre symptôme. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

### **Système immunitaire**

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI), une myopathie auto-immune associée à l'utilisation d'une statine, ont été signalés. La MNMI se caractérise par :

- une faiblesse musculaire proximale et une élévation du taux de créatine kinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine;
- une myopathie nécrosante sans inflammation notable (confirmée par biopsie musculaire);
- une réponse aux agents immunosuppresseurs.

### **Appareil musculosquelettique**

**Myasthénie grave/myasthénie oculaire** : Les statines peuvent, dans de rares cas, induire ou aggraver les troubles chez les patients atteints de myasthénie grave ou de myasthénie oculaire (voir [8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#)) notamment la récurrence lors de l'administration de la même statine ou d'une statine différente. LOVASTATIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ces pathologies et doit être interrompue si les symptômes sont induits ou aggravés.

**Myopathie/Rhabdomyolyse** : Des effets sur les muscles squelettiques, comme la myalgie, la myopathie et, dans de rares cas, la rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients traités par la comprimés de lovastatine.

**De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie ont été signalés avec la comprimés de lovastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.**

Une myopathie, définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une augmentation du taux des valeurs de la créatine phosphokinase (CK) de plus de dix fois la limite supérieure de la normale (LSN), doit être envisagée chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou des faiblesses musculaires ou une élévation marquée du taux de CK. Il faut conseiller aux patients de signaler sans tarder toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, surtout si ces signes sont accompagnés de malaise ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie. Le traitement par LOVASTATIN doit être immédiatement interrompu si des taux de CK nettement élevés sont mesurés ou si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée. La myopathie prend parfois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie, et de rares décès sont survenus. Le risque de myopathie augmente avec la dose et par des niveaux élevés de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase dans le plasma.

**Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse** : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, LOVASTATIN doit être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs les prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, comme :

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- des antécédents de toxicité musculaire en présence d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;

- l'utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- une hypothyroïdie;
- l'alcoolisme;
- la pratique excessive d'exercices physiques;
- âge supérieur à 70 ans;
- une insuffisance rénale;
- une insuffisance hépatique;
- un diabète associé à une stéatose hépatique;
- une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- un état de santé fragile;
- des situations pouvant mener à une hausse de la concentration plasmatique de l'ingrédient actif (voir [9.4. Interactions médicament-médicament](#))

Le traitement par LOVASTATIN doit être temporairement suspendu ou interrompu chez un patient qui présente une affection aiguë grave suggérant une myopathie ou prédisposant au développement d'une rhabdomyolyse (par exemple, septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques endocriniens et électrolytiques graves ou crises incontrôlées).

#### **Myopathie/rhabdomyolyse causée par des interactions médicamenteuses**

**Interactions pharmacocinétiques :** L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une myopathie grave, notamment une rhabdomyolyse, qui peut devenir plus fréquente si ces inhibiteurs sont administrés en même temps que des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. La lovastatine est métabolisée par l'isoforme 3A4 du cytochrome P-450 et peut donc interagir avec les agents qui inhibent cette enzyme (voir [2. Contre-indications](#); [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9.1. Interactions médicamenteuses graves, Inhibiteurs du cytochrome P-450 \[CYP3A4\]](#)).

**Le risque de développer une myopathie/rhabdomyolyse est augmenté par l'utilisation concomitante comprimés de lovastatine avec les médicaments suivants :**

- **Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :** Utilisation concomitante avec des médicaments étiquetés comme ayant un puissant effet inhibiteur sur le CYP3A4 à des doses thérapeutiques, **par exemple, les azoles antifongiques itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, les antibiotiques érythromycine, clarithromycine et télithromycine<sup>1</sup>, les inhibiteurs de la protéase du VIH, le bocéprévir, le télaprévir, l'antidépresseur néfazodone** Error! Bookmark not defined., **ou les médicaments contenant du cobicistat, sont contre-indiqués** (voir [2. Contre-indications](#); [9.1. Interactions médicamenteuses graves, inhibiteurs du cytochrome P-450 \[CYP3A4\]](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- **Gemfibrozil :** L'utilisation combinée de la lovastatine et du gemfibrozil doit être évitée.
- **Cyclosporine :** L'utilisation concomitante de ce médicament avec la lovastatine est contre-indiquée (voir [2. Contre-indications](#) et [9.1. Interactions médicamenteuses graves](#)).
- **Colchicine :** Des cas de myopathie, notamment de rhabdomyolyse, ont été rapportés avec la lovastatine administrée en concomitance avec la colchicine, et la prudence est de mise lors de la prescription de lovastatine avec la colchicine (voir [9.4. Interactions médicamenteuses, Colchicine](#)).

---

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

- **Médicaments hypolipémiants pouvant entraîner une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls : Autres fibrates ou doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  g/jour) de niacine** (voir [9.4. Interactions médicamenteuses, Gemfibrozil et autres fibrates, doses hypolipémiantes \[ \$\geq 1\$  g/jour\] de niacine \[acide nicotinique\]](#)).
- **Acide fusidique (voie orale<sup>1</sup> ou i.v. Error! Bookmark not defined.)** : Le risque de développer une myopathie/rhabdomyolyse est augmenté lorsque l'acide fusidique (par voie orale) **Error! Bookmark not defined.** ou i.v. **Error! Bookmark not defined.** est utilisé en concomitance avec un membre étroitement apparenté de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir [7. Mises en garde et précautions, 2. Mesures visant à réduire le risque de myopathie/rhabdomyolyse causée par des interactions médicamenteuses](#) et [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).
- **Danazole, vérapamil ou diltiazem, particulièrement en présence de doses plus élevées comprimés de lovastatine** (voir [9. Interactions médicamenteuses](#) et [10.3. Pharmacocinétique](#)).
- **Amiodarone en présence de doses plus élevées d'un membre étroitement lié de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** (voir [9. Interactions médicamenteuses](#)).
- **Inhibiteurs modérés du CYP3A4** : Les patients prenant d'autres médicaments étiquetés comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en concomitance avec la comprimés de lovastatine, en particulier des doses plus élevées de lovastatine, peuvent présenter un risque accru de myopathie. Lors de la coadministration de lovastatine avec un inhibiteur modéré du CYP3A4, un ajustement de la dose de lovastatine peut être nécessaire.

**Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est lié à la dose.** Lors d'une étude clinique nommée « Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin » (EXCEL) dans laquelle les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments en interaction ont été exclus, il y a eu un cas de myopathie parmi 4 933 patients randomisés pour recevoir 20 à 40 mg comprimés de lovastatine par jour pendant 48 semaines, et 4 patients randomisés pour recevoir 80 mg par jour parmi 1 649 patients.

### Réduction du risque de myopathie/rhabdomyolyse

#### 1. Mesures générales

**Tous les patients qui commencent un traitement par LOVASTATIN, ou dont la dose de LOVASTATIN est augmentée, doivent être informés du risque de myopathie et invités à signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Le traitement par LOVASTATIN doit être interrompu immédiatement si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.** La présence de ces symptômes et/ou un taux de CK supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale indique une myopathie. Dans la plupart des cas, lorsque les patients ont arrêté rapidement le traitement, les symptômes musculaires et les augmentations de CK ont disparu (voir [8. Effets indésirables](#)). Des dosages périodiques de la CK peuvent être envisagés chez les patients débutant un traitement par LOVASTATIN ou dont la dose est augmentée, mais rien ne garantit qu'une telle surveillance permettra de prévenir la myopathie.

De nombreux patients ayant développé une rhabdomyolyse sous traitement par la comprimés de lovastatine présentaient des antécédents médicaux compliqués, notamment une insuffisance rénale généralement due à un diabète sucré de longue durée. Ces patients méritent une surveillance plus étroite. Le traitement par LOVASTATIN doit être temporairement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure élective et en cas de survenue d'un problème médical ou chirurgical majeur.

#### 2. Mesures visant à réduire le risque de myopathie/rhabdomyolyse causée par des interactions médicamenteuses (voir ci-dessus)

**L'utilisation concomitante de LOVASTATIN avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine<sup>1</sup>, les inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, néfazodone<sup>1</sup> ou les médicaments contenant du cobicistat) sont contre-indiqués.** Si un traitement à court terme avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est inévitable, le traitement par LOVASTATIN doit être suspendu pendant la durée du traitement. L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments étiquetés comme ayant un puissant effet inhibiteur sur le CYP3A4 à des doses thérapeutiques doit être évitée, à moins que les bénéfices du traitement combiné ne l'emportent sur le risque accru (voir [2. Contre-indications](#), [9. Interactions médicamenteuses](#) et [10.3. Pharmacocinétique](#)).

**L'utilisation combinée de la lovastatine et du gemfibrozil doit être évitée.**

**L'utilisation combinée de la lovastatine et de la cyclosporine est contre-indiquée.**

L'acide fusidique (oral<sup>1</sup> ou i.v.<sup>1</sup>) ne doit pas être administré en concomitance avec des statines. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains mortels) ont été signalés chez des patients recevant cette association. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique à action systémique est considérée comme essentielle, le traitement par LOVASTATIN doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une administration prolongée d'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la décision et la justification du médecin pour la co-administration de LOVASTATIN et de l'acide fusidique sont requises, ce qui ne peut être envisagé qu'au cas par cas sous surveillance médicale étroite et après évaluation du risque encouru par le patient (voir [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

**La dose de LOVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant un traitement concomitant avec du danazol, du vérapamil, du diltiazem ou d'autres fibrates (à l'exception du gemfibrozil) ou des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine.** Les bénéfices de l'utilisation de la comprimés de lovastatine chez les patients recevant ces autres fibrates, le danazol, le vérapamil ou le diltiazem doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques de ces associations de médicaments.

**La dose de LOVASTATIN ne doit pas dépasser 40 mg par jour chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'amiodarone. L'utilisation combinée de LOVASTATIN à des doses supérieures à 40 mg par jour avec l'amiodarone doit être évitée, sauf si le bienfait clinique est susceptible de l'emporter sur le risque accru de myopathie.**

La prudence est de mise lors de la prescription de fénofibrate ou de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine avec la lovastatine, car ces agents peuvent entraîner une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. Les bienfaits de l'utilisation de la lovastatine chez les patients recevant du fénofibrate ou de la niacine doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques de ces associations de médicaments. L'ajout de fibrates ou de niacine à la lovastatine n'entraîne généralement qu'une faible réduction supplémentaire du C-LDL, mais des réductions supplémentaires des TG et des augmentations supplémentaires du C-HDL peuvent être obtenues. Des associations de fibrates ou de niacine avec de faibles doses de comprimés de lovastatine ont été utilisées sans myopathie dans de petites études cliniques à court terme avec une surveillance étroite.

## Fonction visuelle

Les données actuelles à long terme provenant d'essais cliniques n'indiquent pas que la comprimés de

---

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

lovastatine a un effet indésirable sur le cristallin chez l'humain.

## Fonction rénale

Étant donné que LOVASTATIN ne subit pas d'excrétion rénale significative, une modification de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,5 mL/s [30 mL/min]), des doses supérieures à 20 mg/jour doivent être soigneusement étudiées et, si cela est jugé nécessaire, mises en œuvre avec prudence (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#), et [14. Études cliniques](#)).

## Appareil cutané

À ce jour, le syndrome d'hypersensibilité n'a pas été décrit. Dans quelques cas, une éosinophilie et des éruptions cutanées semblent être associées au traitement par la comprimés de lovastatine. Si on soupçonne une hypersensibilité, LOVASTATIN doit être arrêté.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1. Grossesse :

**LOVASTATIN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [16. Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).**

L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Aucune étude clinique contrôlée avec la comprimés de lovastatine n'a été menée chez les femmes enceintes. De rares cas d'anomalies congénitales suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été rapportés. Cependant, dans une analyse d'environ 200 grossesses suivies prospectivement et exposées au cours du premier trimestre à la lovastatine ou à un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement lié, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Ce nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation de 2,5 fois ou plus des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

L'athérosclérose est un processus chronique et, en règle générale, l'arrêt des médicaments hypolipémiants pendant la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Bien qu'il n'existe aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales chez les enfants de patients prenant de la comprimés de lovastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement lié diffère de celle observée dans la population générale, le traitement maternel par la comprimés de lovastatine peut réduire les taux fœtaux de mévalonate, un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. Pour ces raisons, LOVASTATIN ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, les femmes qui essaient de devenir enceintes ou chez qui on suspecte une grossesse. Le traitement par LOVASTATIN doit être suspendu pendant toute la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il soit déterminé que la femme n'est pas enceinte (voir [2. Contre-indications](#)).

#### 7.1.2. Allaitement

On ne sait pas si la lovastatine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités liées à la lovastatine, les femmes prenant de la comprimés de lovastatine ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir [2. Contre-indications](#)).

### 7.1.3 Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (0 > 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 60 ans) :** Chez les patients de plus de 60 ans, l'efficacité semble similaire à celle observée dans la population générale, sans augmentation apparente de la fréquence des effets indésirables cliniques ou biologiques.

Les patients âgés peuvent être plus sensibles à la myopathie (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique - Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse](#)).

## 8. Effets indésirables

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, les fréquences des effets indésirables observés lors des études cliniques peuvent ne pas refléter les fréquences observées dans la pratique clinique et ne doivent pas être comparées aux fréquences rapportées lors des études cliniques d'un autre médicament.

La comprimés de lovastatine a été comparée à un placebo chez 8 245 patients atteints d'hypercholestérolémie (cholestérol total de 6,2 à 7,8 mmol/L) dans une évaluation clinique élargie randomisée, à double insu, parallèle, de 48 semaines sur la lovastatine (étude EXCEL). Les effets indésirables cliniques signalés comme étant possiblement, probablement ou certainement liés au médicament dans n'importe quel groupe de traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 2 – Effets indésirables liés au médicament signalés dans l'étude EXCEL**

	PLACEBO (n = 1 663) %	comprimés de lovastatine 20 mg une f.p.j le soir (n = 1 642) %	comprimés de lovastatine 40 mg une f.p.j le soir (n = 1 645) %	comprimés de lovastatine 20 mg, 2 f.p.j. (n = 1 646) %	comprimés de lovastatine 40 mg, 2 f.p.j. (n = 1 649) %
<b>Troubles oculaires</b>					
Vision trouble	0,8	1,1	0,9	0,9	1,2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Douleurs abdominales	1,6	2,0	2,0	2,2	2,5
Constipation	1,9	2,0	3,2	3,2	3,5
Diarrhée	2,3	2,6	2,4	2,2	2,6
Dyspepsie	1,9	1,3	1,3	1,0	1,6
Flatulences	4,2	3,7	4,3	3,9	4,5
Nausées	2,5	1,9	2,5	2,2	2,2

	PLACEBO (n = 1 663) %	comprimés de lovastatine 20 mg une f.p.j le soir (n = 1 642) %	comprimés de lovastatine 40 mg une f.p.j le soir (n = 1 645) %	comprimés de lovastatine 20 mg, 2 f.p.j. (n = 1 646) %	comprimés de lovastatine 40 mg, 2 f.p.j. (n = 1 649) %
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b> Asthénie	1,4	1,7	1,4	1,5	1,2
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> Crampes musculaires Myalgie	0,5 1,7	0,6 2,6	0,8 1,8	1,1 2,2	1,0 3,0
<b>Troubles du système nerveux :</b> Étourdissements Maux de tête	0,7 2,7	0,7 2,6	1,2 2,8	0,5 2,1	0,5 3,2
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b> Éruption cutanée	0,7	0,8	1,0	1,2	1,3

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'autres effets indésirables cliniques signalés comme possiblement, probablement ou certainement liés au médicament chez 0,5 à 1,0 % des patients de tout groupe traité par médicament sont énumérés ci-dessous. Dans tous ces cas, l'incidence avec le médicament ou le placebo n'était pas statistiquement différente.

**Troubles oculaires :** Irritation oculaire

**Troubles gastro-intestinaux :** Régurgitation acide, bouche sèche, vomissements

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** Douleur thoracique

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Douleurs aux jambes, douleurs à l'épaule, arthralgies

**Troubles du système nerveux :** Insomnie, paresthésie

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Alopécie, prurit

Aucune différence significative n'a été constatée entre les différents groupes de traitement, y compris le placebo, dans l'incidence des effets indésirables cliniques graves, notamment les décès dus à une maladie coronarienne, l'infarctus du myocarde non mortel, le cancer et les décès dus à toutes les causes. Cette étude n'a pas été conçue ni optimisée pour évaluer l'incidence de ces effets indésirables

cliniques graves. L'étude EXCEL comportait une minorité de patients à risque ou atteints d'une maladie coronarienne; cependant, ses résultats ne peuvent pas être extrapolés à cet égard à d'autres segments de la population à haut risque.

#### **8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Conclusions de l'étude clinique**

**Analyses de laboratoire** : Des augmentations marquées et persistantes des transaminases sériques ont été observées (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#)).

D'autres anomalies des tests de la fonction hépatique, notamment une élévation de la phosphatase alcaline et de la bilirubine, ont été signalées. Dans l'étude EXCEL, 7,3 % des patients sous lovastatine ont présenté des élévations des taux de CK d'au moins deux fois la valeur normale à une ou plusieurs reprises, contre 6,2 % sous placebo.

L'étude EXCEL a toutefois exclu les patients présentant des facteurs connus pour être associés à un risque accru de myopathie (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire](#)).

**Système nerveux** : Le potentiel évoqué visuel, les mesures de conduction nerveuse et l'électromyographie chez plus de 30 patients n'ont montré aucun signe d'effets neurotoxiques de la lovastatine.

**Effet sur le cristallin** : (voir [7. Mises en garde et précautions, Fonction visuelle](#)).

#### **8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours de l'expérience après la commercialisation avec les comprimés de lovastatine : hépatite, insuffisance hépatique mortelle et non mortelle (très rarement), ictère cholestatique, vomissements, anorexie, paresthésie, neuropathie périphérique, troubles psychiatriques incluant anxiété, dépression, dysfonction érectile, alopecie, érythème polymorphe, incluant syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

On a signalé de rares cas de déficit cognitif après la commercialisation (p. ex., perte de mémoire, oublis, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à l'utilisation de statines. Ces problèmes cognitifs ont été signalés pour toutes les statines. En règle générale, il s'agissait de troubles bénins et réversibles à l'arrêt du traitement, avec des délais variables entre l'instauration du traitement et l'apparition des symptômes (entre 1 jour et plusieurs années), de même qu'entre l'arrêt du traitement et la disparition des symptômes (médiane de 3 semaines).

##### **Troubles endocriniens :**

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été signalés avec la comprimés de lovastatine.

Une gynécomastie a été signalée après un traitement avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comprenant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupique, polymyalgie rhumatismale, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie, anémie hémolytique, ANA (anticorps anti-nucléaires) positifs, augmentation de la VS (vitesse de sédimentation

érythrocytaire), arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, frissons, dyspnée et malaise.

**Les événements indésirables suivants ont été associés à certaines statines :**

**Troubles oculaires :** Myasthénie oculaire.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :**

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été rapportés avec les statines (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#)).

Myasthénie grave.

**Troubles psychiatriques :**

Troubles du sommeil (insomnie et cauchemars).

Troubles liés à l'humeur.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

Maladie pulmonaire interstitielle : cas très rares de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier en cas de traitement à long terme. Si l'on soupçonne qu'un patient est atteint de pneumopathie interstitielle, le traitement par la statine doit être interrompu.

## 9. Interactions médicamenteuses

### 9.1. Interactions médicamenteuses graves

#### Médicaments contre-indiqués

L'utilisation concomitante des médicaments suivants est contre-indiquée :

**Inhibiteurs du cytochrome P-450 (CYP3A4) :** LOVASTATIN n'a pas d'activité inhibitrice du CYP3A4; par conséquent, il ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4. Cependant, la lovastatine elle-même est un substrat du CYP3A4. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentent le risque de myopathie en augmentant les taux plasmatiques d'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase pendant le traitement par lovastatine. Utilisation concomitante de médicaments étiquetés comme ayant un puissant effet inhibiteur sur le CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine<sup>1</sup>, les inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, néfazodone<sup>1</sup>, les médicaments contenant du cobicistat sont contre-indiqués (voir [2. Contre-indications](#); [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [10.3. Pharmacocinétique](#)).

**Érythromycine, clarithromycine et télithromycine<sup>1</sup> :** (voir [2. Contre-indications](#) et [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#)).

**Cyclosporine :** Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est augmenté par l'administration concomitante de cyclosporine. L'utilisation concomitante de ce médicament avec la comprimés de lovastatine est contre-indiquée (voir [2. Contre-indications](#); [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [10.3. Pharmacocinétique](#)).

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

#### 9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés 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 (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

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

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Amiodarone</b>	T	Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est accru lorsque l'amiodarone est utilisé en concomitance avec des doses plus élevées d'un membre étroitement lié de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a> ).	
<b>Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</b>	É	Une hyperkaliémie associée à une myosite (myalgie et élévation de la CK) a été rapportée dans le cas d'un seul patient atteint de diabète insulino-dépendant et d'insuffisance rénale légère qui a reçu de la comprimés de lovastatine en concomitance avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (lisinopril).	
<b>Chélateurs des acides biliaires</b>	T	Des données préliminaires suggèrent que les effets hypocholestérolémiants de la comprimés de lovastatine et du chélateur des acides biliaires, la cholestyramine, sont additifs.	Lorsque LOVASTATIN est utilisé en concomitance avec la cholestyramine ou toute autre résine, un intervalle d'au moins deux heures doit être maintenu entre les deux médicaments, car l'absorption de la comprimés de lovastatine peut être altérée par la résine.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Médicaments bloquants bêta-adrénergiques</b>	EC	<p>Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de propranolol et de comprimés de lovastatine a entraîné une légère diminution de l'ASC de la lovastatine et de ses métabolites ainsi qu'une diminution significative de la C<sub>max</sub> des métabolites de la lovastatine.</p> <p>Cependant, aucune interaction cliniquement pertinente n'a été signalée chez les patients ayant reçu de la lovastatine en concomitance avec des agents bêta-bloquants.</p> <p>Les patients prenant d'autres médicaments étiquetés comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en concomitance avec la lovastatine, en particulier des doses plus élevées de comprimés de lovastatine, peuvent présenter un risque accru de myopathie.</p>	
<b>Colchicine</b>	É	Des cas de myopathie, notamment de rhabdomyolyse, ont été rapportés avec la comprimés de lovastatine administrée en concomitance avec la colchicine.	La prudence est de mise lors de la prescription de la comprimés de lovastatine avec de la colchicine

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides</b>	EC	<p>Le traitement médicamenteux combiné doit être abordé avec prudence, car les renseignements provenant d'études contrôlées sont limités. D'après la surveillance après la commercialisation, le gemfibrozil, d'autres fibrates et des doses hypolipémiantes de niacine (acide nicotinique) peuvent augmenter le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent entraîner une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a>).</p>	<p>Le traitement médicamenteux combiné doit être abordé avec prudence.</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Anticoagulants coumariniques</b>	É	<p>Des saignements cliniquement évidents et/ou une augmentation du temps de prothrombine ont été rapportés occasionnellement chez des patients prenant des anticoagulants coumariniques en concomitance avec la comprimés de lovastatine.</p> <p>Le traitement par la comprimés de lovastatine n'a pas été associé à des saignements ni à des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.</p>	<p>Il est recommandé, chez les patients prenant des anticoagulants, de déterminer le temps de prothrombine avant de débuter le traitement par la comprimés de lovastatine et suffisamment fréquemment au début du traitement pour garantir qu'aucune altération significative du temps de prothrombine ne se produise. Une fois qu'un temps de prothrombine stable a été documenté, les temps de prothrombine peuvent être surveillés à des intervalles généralement recommandés pour les patients sous anticoagulants coumariniques. Si la dose de comprimés de lovastatine est modifiée, la même procédure doit être répétée.</p>
<b>Danazol, Vérapamil ou Diltiazem</b>	T	<p>Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est augmenté par l'administration concomitante de danazol, de vérapamil ou de diltiazem, en particulier avec des doses plus élevées de lovastatine (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a>).</p>	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Digoxine</b>	É	Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, l'administration concomitante de comprimés de lovastatine et de digoxine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine.	
<b>Acide fusidique (oral<sup>1</sup> ou i.v.<sup>1</sup>)</b>	EC	Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est accru lorsque l'acide fusidique (oral <sup>1</sup> ou i.v. <sup>1</sup> ) est utilisé en concomitance avec un membre étroitement apparenté de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a> ). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'interaction médicamenteuse entre l'acide fusidique et la lovastatine.	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Gemfibrozil et autres fibrates, doses hypolipémiantes (<math>\geq 1</math> g/jour) de niacine (acide nicotinique)</b>	T	<p>Ces médicaments augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la comprimés de lovastatine, probablement parce qu'ils peuvent provoquer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a>). Il n'existe aucune donnée suggérant que ces agents affectent la pharmacocinétique de la lovastatine.</p> <p>Une myopathie, notamment une rhabdomyolyse, est survenue chez des patients recevant une administration concomitante de lovastatine avec des dérivés de l'acide fibrique ou de la niacine, en particulier chez des sujets présentant une insuffisance rénale préexistante (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a>).</p>	
<b>Inhibiteurs modérés du CYP3A4</b>	EC	<p>Les patients prenant d'autres médicaments étiquetés comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en concomitance avec la lovastatine, en particulier des doses plus élevées de lovastatine, peuvent présenter un risque accru de myopathie (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique</a>).</p>	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Autres traitements concomitants	EC	Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, lors des études cliniques, la comprimés de lovastatine a été utilisée en concomitance avec un certain nombre de diurétiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'hypoglycémiant (chlorpropamide, glipizide <sup>1</sup> , glyburide, insuline), sans preuve, à ce jour, d'interactions indésirables cliniquement significatives.	

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

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par le CYP3A4. L'effet d'une consommation type (un verre de 250 mL par jour) est minime (augmentation de 34 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase plasmatique active mesurée par l'aire sous la courbe concentration-temps) et sans pertinence clinique. Cependant, étant donné que des quantités plus importantes (plus d'un litre par jour) augmentent considérablement les taux plasmatiques de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase, le jus de pamplemousse doit être évité pendant le traitement par LOVASTATIN.

## 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

La comprimés de lovastatine peut augmenter les taux de créatine phosphokinase et de transaminases (voir [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Dans le cadre du diagnostic différentiel de la douleur thoracique chez un patient traité par la lovastatine, il faut déterminer les fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1 Mode d'action

LOVASTATIN est un agent hypocholestérolémiant isolé d'une souche d'*Aspergillus terreus*. Après ingestion orale, la lovastatine, qui est une lactone inactive, est hydrolysée en la forme acide  $\beta$ -hydroxy

correspondante. Ce métabolite principal est un inhibiteur spécifique de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase.

Cette enzyme catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, qui est une étape précoce et cinétiquement limitante de la biosynthèse du cholestérol.

## 10.2 Pharmacodynamie

LOVASTATIN réduit la production de cholestérol par le foie et induit certains changements dans le transport et l'élimination du cholestérol dans le sang et les tissus. On pense que le(s) mécanisme(s) de cet effet impliquent à la fois une réduction de la synthèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) et une augmentation du catabolisme des LDL résultant de l'induction des récepteurs hépatiques des LDL.

### Pharmacologie humaine

Il a été démontré que la comprimés de lovastatine réduit les concentrations normales et élevées de C-LDL. **L'effet des modifications induites par la lovastatine des taux de lipoprotéines, y compris la réduction du cholestérol sérique, sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire, ainsi que sur la mortalité totale, n'a pas été établi.**

Le LDL est formé à partir du VLDL et est catabolisé principalement par le récepteur LDL à haute affinité. Le mécanisme de l'effet de réduction du LDL de la lovastatine peut impliquer à la fois une réduction de la concentration de cholestérol VLDL et l'induction du récepteur LDL conduisant à une production réduite et/ou à un catabolisme accru du cholestérol LDL.

L'apolipoprotéine B est également diminué considérablement pendant le traitement par la comprimés de lovastatine. Étant donné que chaque particule de LDL contient une molécule d'apolipoprotéine B et que l'on trouve peu d'apolipoprotéine B dans les autres lipoprotéines, cela suggère fortement que la lovastatine n'entraîne pas seulement la perte de cholestérol des LDL, mais réduit également la concentration de particules de LDL circulantes. Cependant, une modification de la composition des particules LDL (rapport lipides/protéines) ne peut être exclue lors du traitement par LOVASTATIN. De plus, LOVASTATIN augmente légèrement le cholestérol HDL et réduit le cholestérol VLDL et les triglycérides plasmatiques (voir [Tableaux 6 à 9](#) dans la section [14. Études cliniques](#)).

La forme active de la lovastatine est un inhibiteur spécifique réversible de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. Cependant, à des doses thérapeutiques, l'enzyme n'est pas complètement bloquée, ce qui permet aux quantités biologiquement nécessaires de mévalonate d'être disponibles. Étant donné que la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate est une étape précoce de la voie de biosynthèse du cholestérol, le traitement par la lovastatine ne devrait pas entraîner une accumulation de stérols potentiellement toxiques.

Bien que le cholestérol soit le précurseur de toutes les hormones stéroïdiennes, il a été démontré que la lovastatine, à des doses thérapeutiques, n'avait aucun effet sur la stéroïdogénèse (voir [7. Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Fonction endocrinienne](#)).

### Pharmacologie animale

**Culture cellulaire** : Il a été démontré que la comprimés de lovastatine est un puissant inhibiteur réversible de la synthèse de stérol à partir du <sup>14</sup>C-acétate dans des cultures cellulaires utilisant une lignée de fibroblastes de souris (cellules LM) et une lignée de cellules hépatiques de rat (cellules GAI).

Il a été constaté que la lovastatine est un puissant inhibiteur de la synthèse des stérols à partir du <sup>14</sup>C-acétate avec des valeurs de CI<sub>50</sub> de 11,1 et 2,7 nM respectivement. L'incorporation du <sup>3</sup>H-mévalonate, le produit de la réaction de l'HMG-CoA réductase en stérols, n'a pas été affectée dans aucune des deux lignées cellulaires tandis que l'incorporation du <sup>14</sup>C-acétate dans les acides gras a été légèrement

stimulée. Ces résultats démontrent que la lovastatine n'inhibe pas les enzymes de la biosynthèse du cholestérol après la formation du mévalonate ni les enzymes nécessaires à la biosynthèse des acides gras.

Dans le test de la HMG-CoA réductase, la lovastatine (une lactone) avait 1/75 de l'activité de son acide hydroxy ouvert correspondant (en lequel elle est convertie après ingestion orale chez l'humain).

#### Rats

La lovastatine et son métabolite acide ouvert ont été administrés à des rats mâles (10/groupe) à des doses de 0,01 à 1,25 mg/kg. L'acide ouvert était plus actif dans l'inhibition de la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate.

Chez les rats mâles (n = 10/groupe), l'administration de lovastatine dans l'alimentation à des concentrations de 0,003 à 0,075 %, pendant 7 jours, a entraîné une diminution de 8 à 51 % du cholestérol sérique total, comme le montre le [Tableau 4](#).

**Tableau 4 – Diminution du cholestérol plasmatique chez le rat; pourcentage d'inhibition en fonction du pourcentage de lovastatine diététique**

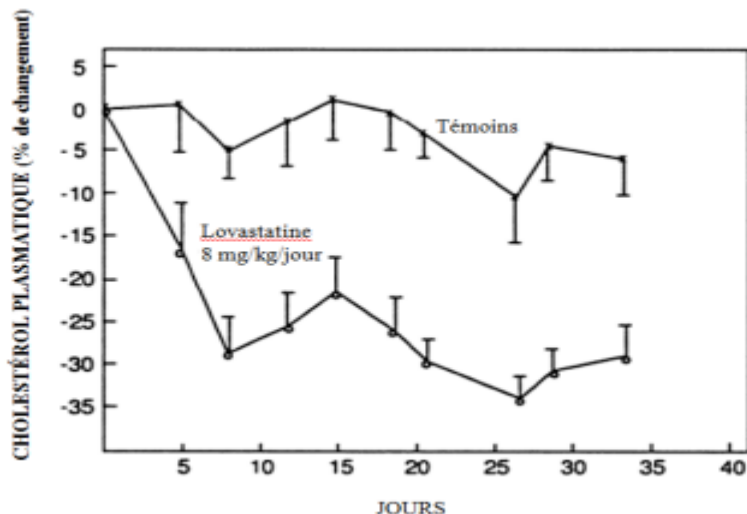
Lovastatine <sup>a</sup> (% dans la nourriture)	Cholestérol sérique (% de réduction par rapport au contrôle)		
	C-Total	LDL + VLDL	HDL
0,00312	-8	-8	+8
0,00625	-12	-16	+9
0,0125	-29	-45	+17
0,025	-28	-50	+13
0,05	-45	-74	+24
0,075	-51	-78	+32

<sup>a</sup> Rats (n = 10/groupe) traités pendant 7 jours avec les niveaux indiqués de lovastatine. Les animaux sont maintenus selon un horaire d'éclairage inversé (lumières éteintes à 4 h et allumées à 16 h). Les analyses ont été réalisées 5 à 6 heures après le début du cycle d'extinction des lumières.

#### Chiens :

Huit chiens ont reçu 8 mg/kg/jour, par voie orale (p.o.) comprimés de lovastatine dans leur alimentation pendant une période de 34 jours et 4 chiens ont servi de témoins. La diminution maximale a été obtenue au 8<sup>e</sup> jour de traitement et est restée relativement constante pendant le reste de l'expérience. Les diminutions du cholestérol plasmatique variaient de 18,3 % à 42,1 % (moyenne 27,6 ± ET de 2,8 %). Les résultats de cette étude sont illustrés à la [Figure 1](#).

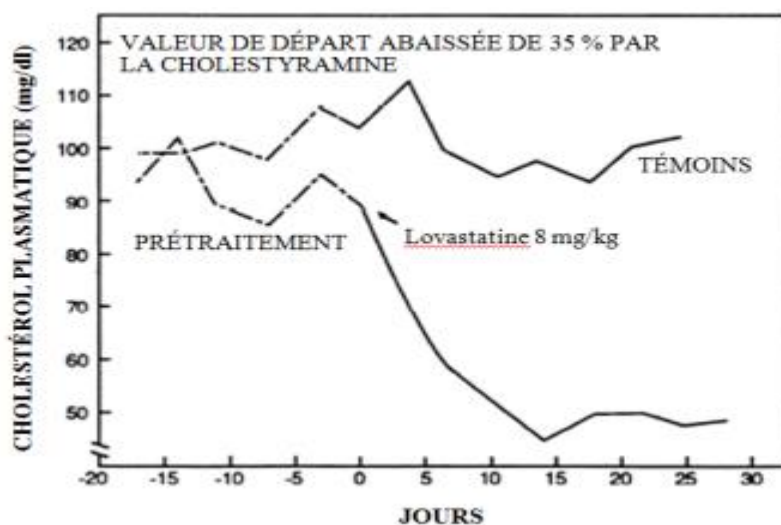
Figure 1 - Effet de la comprimés de lovastatine sur les taux de cholestérol plasmatique chez le chien



Chez quatre chiens beagles mâles, la cholestyramine, un chélateur des acides biliaries, administrée à une dose de 12 g/jour, a entraîné une réduction moyenne soutenue du cholestérol plasmatique total d'environ 35 %.

Deux de ces chiens ont ensuite reçu 8 mg/kg/jour de la comprimés de lovastatine. Chez les animaux traités, on a observé une réponse rapide au traitement, les taux de cholestérol diminuant d'une valeur moyenne de 2,39 mmol/L (92,4 mg/dL) avant le traitement à 1,20 mmol/L (46,5 mg/dL) après le traitement. Les résultats de cette étude sont illustrés à la [Figure 2](#).

Figure 2 - Diminution du cholestérol plasmatique après administration orale de 8 mg/kg/jour de comprimés de lovastatine chez les chiens traités à la cholestyramine (n = 2).



L'ajout comprimés de lovastatine au régime alimentaire des chiens traités à la cholestyramine à des concentrations de 1 à 8 mg/kg/jour (2 chiens/groupe de dose) a entraîné une diminution supplémentaire dose-dépendante du cholestérol plasmatique de 14,2 % (à 1 mg/kg/jour) à 49,3 % (à

8 mg/kg/jour) en dessous des concentrations établies avec la cholestyramine seule. L'arrêt de la comprimés de lovastatine a entraîné une augmentation progressive des taux de cholestérol plasmatique jusqu'aux valeurs initiales induites par la cholestyramine. Dans ces conditions, il y avait une réponse à la dose logarithmique.

### Lapins

Quatre lapins mâles hypercholestérolémiques de la souche Watanabe ont reçu de la lovastatine à une dose de 6 mg/kg/jour, par voie orale (administrée par sonde gastrique) pendant une période de 21 jours et quatre autres lapins hypercholestérolémiques ont servi de témoins. Les niveaux de cholestérol des lapins traités ont diminué en moyenne de 61,2 ( $\pm 11,0$ ) % par rapport à 13,6 % pour les lapins témoins.

Le LDL a diminué de manière marquée et le HDL est resté constant ou a augmenté.

La comprimés de lovastatine administrée à la dose de 20 mg/animal/jour, p.o., (4 lapins/groupe) prévient l'augmentation du C-LDL chez les lapins nourris avec un régime à base de caséine.

Il a été démontré que cet effet est médié par la régulation des niveaux des sites de liaison hépatiques du LDL et par l'augmentation du taux de catabolisme du LDL par le foie.

## 10.3. Pharmacocinétique

### Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de la comprimés de lovastatine a été étudié chez la souris, le rat, le chien et le singe. Environ 30 % d'une dose orale est absorbée et la lovastatine est rapidement hydrolysée, probablement dans le plasma et dans le foie, en un métabolite actif d'acide hydroxy ouvert. Chez le chien, la disponibilité du médicament absorbé dans la circulation générale est limitée par son extraction de premier passage extensive dans le foie, probablement son principal site d'action, avec excrétion ultérieure d'équivalents de médicament dans la bile. Les principaux paramètres pharmacocinétiques chez les animaux sont présentés dans le [Tableau 5](#).

**Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques chez les animaux**

		INTRAVEINEUSE		ORALE		
		DOSE	ASC	DOSE	T <sub>MAX</sub>	ASC
<b>SOURIS</b>	Lovastatine	0,6	0,38	50	2	8,65
<b>RAT</b>	Lovastatine	0,8	0,776	8	2	1,91
	Métabolite ouvert de l'acide hydroxy	5	10,4	5	0,5	5,5
<b>CHIEN</b>	Lovastatine	0,8	1,64	8	2	1,4
	Métabolite ouvert de l'acide hydroxy	5	17,5	5	0,25	16,4
<b>SINGE</b>	Lovastatine	0,8	1,17	8	2	0,82
	Métabolite ouvert de l'acide hydroxy	5	5,9	5	1	4,1

Les doses sont exprimées en mg/kg.

Les valeurs de l'ASC sont en mcgEq.hr.mL<sup>-1</sup> et sont valables pour 0 à 24 heures.

La lovastatine présente des caractéristiques pharmacocinétiques complexes.

La lovastatine est une lactone qui est facilement hydrolysée *in vivo* en acide  $\beta$ -hydroxy correspondant, un puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'inhibition de l'HMG-CoA réductase est la base d'un test dans les études pharmacocinétiques des métabolites de l'acide  $\beta$ -hydroxy (inhibiteurs actifs) et, après hydrolyse de la base, des inhibiteurs actifs et latents (inhibiteurs totaux) dans le plasma après administration de lovastatine.

### Absorption

En raison de l'extraction hépatique importante de la comprimés de lovastatine, sa disponibilité systémique est faible et variable. Moins de 5 % d'une dose orale de lovastatine atteint la circulation générale sous forme d'inhibiteurs actifs. Après l'administration de comprimés de lovastatine, le coefficient de variation entre les sujets était d'environ 40 % pour l'aire sous la courbe de l'activité inhibitrice totale dans la circulation générale.

### Distribution

La lovastatine et son métabolite acide  $\beta$ -hydroxy sont tous deux fortement liés (> 95 %) aux protéines plasmatiques humaines. Des études sur les animaux ont démontré que la lovastatine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

Chez toutes les espèces étudiées, la comprimés de lovastatine et son métabolite actif sont liés à plus de 95 % à l'albumine plasmatique.

Les volumes apparents de distribution de la lovastatine administrée par voie orale sont respectivement de 5 L/kg, 4 l/kg et 10 /kg chez les rats, les chiens et les singes. Les volumes apparents de distribution du métabolite acide hydroxy ouvert administré par voie intraveineuse sont respectivement de 2, 0,5 et 18 l/kg chez les rats, les chiens et les singes.

### Métabolisme

La comprimés de lovastatine est métabolisée par le système enzymatique hépatique microsomal (système isoforme 3A4 du cytochrome P-450). Les principaux métabolites actifs présents dans le plasma humain sont l'acide  $\beta$ -hydroxy de la lovastatine, ses dérivés 6'-hydroxy, 6'-hydroxyméthyle et 6'-exométhylène. Les concentrations plasmatiques maximales des inhibiteurs actifs et totaux ont été atteintes dans les 2 à 4 heures suivant l'administration orale. Bien que la dose thérapeutique recommandée soit de 20 à 80 mg/jour, la linéarité de l'activité inhibitrice dans la circulation générale a été confirmée par une étude à dose unique utilisant des doses de comprimés de lovastatine allant de 60 à 120 mg. Avec un schéma posologique d'une fois par jour, les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux sur un intervalle de dosage ont atteint un état d'équilibre entre le deuxième et le troisième jour de traitement et étaient environ 1,5 fois celles suivant une dose unique. Lorsque la comprimés de lovastatine était administrée à jeun, les concentrations plasmatiques des inhibiteurs actifs et totaux étaient en moyenne d'environ deux tiers de celles trouvées lorsque la comprimés de lovastatine était administrée immédiatement après un repas test standard.

Bien que le mécanisme ne soit pas entièrement compris, la cyclosporine augmente l'ASC de l'acide lovastatine, probablement en partie en raison de l'inhibition du CYP3A4.

Le risque de myopathie est augmenté par des niveaux élevés de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase dans le plasma. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter les taux plasmatiques de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase et augmenter le risque de myopathie (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique](#) et [9. Interactions médicamenteuses](#)).

Dans les études chez l'animal, après administration orale, la comprimés de lovastatine présentait une sélectivité élevée pour le foie, où elle atteignait des concentrations sensiblement plus élevées que dans

les tissus non ciblés. La lovastatine subit une extraction importante de premier passage dans le foie, le principal site d'action, avec excrétion ultérieure du médicament dans la bile.

### **Élimination**

À la suite de l'administration orale d'une dose de lovastatine marquée au <sup>14</sup>C chez l'humain, 10 % de la dose a été excrétée dans l'urine et 83 % dans les selles. Ce dernier représente le médicament absorbé qui est excrété dans la bile, avec le médicament non absorbé.

Dans les études chez l'animal, environ 90 % d'une dose orale de comprimés de lovastatine sont retrouvés dans les selles et moins de 2 % dans l'urine.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Insuffisance rénale** : Lors d'une étude menée auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 0,167 à 0,5 mL/s [10 à 30 mL/min]), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après une dose unique de comprimés de lovastatine étaient environ deux fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains.

## **11. Conservation, stabilité et mise au rebut**

Conserver à température ambiante (entre 15 °C - 30 °C). Garder à l'abri de la lumière.

## Partie 2: Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

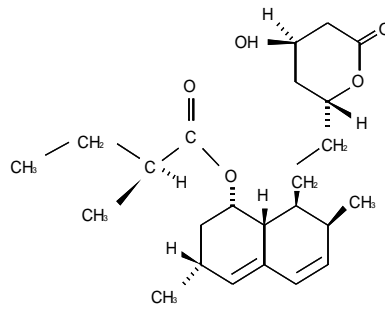
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Lovastatine

Nom chimique : Acide butanoïque, 2-méthyl-, 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-diméthyl-8-[2-(tétrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)éthyl]-1-naphtalényle ester, [1S-[1 $\alpha$ (R\*), 3  $\alpha$ ,7 $\beta$ ,8 $\beta$ (2S\*,4S\*), 8a $\beta$ ]]-;

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> et 404,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La lovastatine est une poudre cristalline blanche, inodore et non hygroscopique.

#### Solubilités :

<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (mg/mL)</u>
Acétonitrile	28
Éthanol	16
Méthanol	28
Eau	0,44 x 10 <sup>-3</sup>

Le coefficient de partage K<sub>p</sub> (concentration en phase organique/concentration en phase aqueuse) pour la lovastatine dans le système alcool octylique-eau (tampon phosphate pH 7) est (1,2 ± 0,9) x 10<sup>4</sup>.

Norme pharmaceutique : USP

## 14. Études cliniques

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Hypercholestérolémie

Une étude randomisée, à double insu, contrôlée et parallèle a été réalisée pour évaluer l'efficacité relative de LOVASTATIN par rapport à celle de Mevacor® chez des sujets atteints d'hypercholestérolémie primaire modérée. Le cholestérol total a été mesuré et les taux de cholestérol LDL de chaque sujet ont été calculés et comparés à la valeur initiale pendant une période de traitement de 6 semaines par la comprimés de lovastatine 20 mg/jour sous forme de comprimés de LOVASTATIN ou de Mevacor® à 20 mg. Voici le résumé des résultats obtenus :

	<u>Diminution moyenne maximale en % par rapport à la valeur initiale (CV)</u>		
	<u>LOVASTATIN</u>	<u>Mevacor®</u>	<u>Moyenne relative*</u>
Cholestérol total	25,4 (25)	25,8 (28)	94,0
C-LDL	35,5 (24)	35,2 (21)	96,2

	<u>ASC moyenne du profil de diminution en % (CV)</u>		
	<u>LOVASTATIN</u>	<u>Mevacor®</u>	<u>Moyenne relative*</u>
Cholestérol total	104 (31)	100 (33)	97,8
C-LDL	149 (28)	141 (28)	101,0

\*Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique.

Il a été démontré que la comprimés de lovastatine est très efficace pour réduire le taux de cholestérol total et le C-LDL dans les formes familiales et non familiales hétérozygotes d'hypercholestérolémie et dans l'hyperlipidémie mixte. Une réponse significative a été observée dans les 2 semaines et la réponse thérapeutique maximale s'est produite dans les 4 à 6 semaines. La réponse a été maintenue pendant la poursuite du traitement. Des doses quotidiennes uniques administrées le soir étaient plus efficaces que la même dose administrée le matin, peut-être en raison du fait que le cholestérol est synthétisé principalement la nuit. Il a été démontré que lorsque le traitement par la comprimés de lovastatine est arrêté, le cholestérol total revient aux niveaux antérieurs au traitement.

Chez les patients atteints d'HF hétérozygote, la réduction optimale du cholestérol total et du C-LDL n'est généralement pas obtenue et une thérapie médicamenteuse combinée est normalement nécessaire (pour l'HF homozygote, voir [7. Mises en garde et précautions, Utilisation en présence d'une hypercholestérolémie familiale homozygote](#)).

Dans des études multicentriques à double insu menées auprès de plus de 200 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale, la comprimés de lovastatine, administrée à des doses

allant de 20 mg 1 f.p.j le soir à 40 mg 2 f.p.j, a été comparée à un placebo. La lovastatine a entraîné une diminution de manière constante et significative du cholestérol plasmatique total (C-TOTAL), du cholestérol LDL (C-LDL), du rapport cholestérol total/cholestérol HDL (C-TOTAL/C-HDL) et du rapport cholestérol LDL/cholestérol HDL (C-LDL/C-HDL) ( $p < 0,01$ ). De plus, la lovastatine a augmenté le cholestérol HDL (C-HDL) total et diminué le cholestérol VLDL (C-VLDL) et les triglycérides plasmatiques (TG) (voir les [Tableaux 6](#) et [7](#) pour les résultats de la relation dose-réponse).

**Tableau 6 – Étude HF : Réponse à la dose de comprimés de lovastatine**  
(variation moyenne en pourcentage après 6 semaines par rapport aux valeurs initiales)

POSOLOGIE	N	C-TOTAL (Moyenne)	C-LDL (Moyenne)	C-HDL (Moyenne)	C-LDL/ C-HDL (Moyenne)	C-TOTAL/ C-HDL (Moyenne)	TG (médian)
Placebo	21	-1	-2	+1	-1	0	+3
<b>Comprimés de Lovastatine</b>							
20 mg une f.p.j le soir	20	-18	-19	+10	-26	-24	-7
40 mg une f.p.j le soir	21	-24	-27	+10	-32	-29	-22
10 mg, 2 f.p.j.	18	-22	-25	+6	-28	-25	-11
20 mg 2 f.p.j.	19	-27	-31	+12	-38	-34	-18
40 mg, 2 f.p.j.	20	-34	-39	+8	-43	-38	-12

**Tableau 7 – Étude non-HF : Réponse à la dose de comprimés de lovastatine**  
(variation moyenne en pourcentage après 6 semaines par rapport aux valeurs initiales)

POSOLOGIE	N	C-TOTAL (Moyenne)	C-LDL (Moyenne)	C-HDL (Moyenne)	C-LDL/ C-HDL (Moyenne)	C-TOTAL/ C-HDL (Moyenne)	C-VLDL (médian)	TG (médian)
Placebo	20	+5	+9	+4	+7	+3	-14 <sup>†</sup>	-3
<b>Comprimés de Lovastatine</b>								
20 mg une f.p.j le soir	19	-18	-22	+11	-29	-24	-30 <sup>††</sup>	-17
40 mg une f.p.j le soir	20	-19	-21	+4	-20	-19	-31 <sup>†</sup>	-20
10 mg, 2 f.p.j.	19	-18	-24	+3	-25	-20	-2 <sup>††</sup>	-15
20 mg 2 f.p.j.	17	-29	-34	+6	-36	-31	-31 <sup>†</sup>	-23
40 mg, 2 f.p.j.	20	-32	-39	+13	-46	-39	-31 <sup>††</sup>	-27

<sup>†</sup>N = 17

<sup>††</sup>N = 18

La comprimés de lovastatine a été comparée à la cholestyramine dans une étude parallèle et ouverte chez des patients atteints d'hypercholestérolémie présentant un risque élevé d'infarctus du myocarde.

À tous les niveaux de doses, la lovastatine a entraîné une réduction significativement plus importante du cholestérol plasmatique total, du cholestérol LDL, du cholestérol VLDL, des triglycérides et du rapport cholestérol total/cholestérol HDL comparé à la cholestyramine. Les augmentations du cholestérol HDL obtenues avec la comprimés de lovastatine et la cholestyramine étaient similaires (voir [Tableau 8](#)).

**Tableau 8 – Lovastatine p/r à Cholestyramine**  
(variation moyenne en pourcentage après 12 semaines par rapport aux valeurs initiales)

POSOLOGIE	N	C-TOTAL (Moyenne)	C-LDL (Moyenne)	C-HDL (Moyenne)	C-LDL/ C-HDL (Moyenne)	C-TOTAL/ C-HDL (Moyenne)	C-VLDL (médian)	TG (médian)
<b>Lovastatine</b>								
20 mg 2 f.p.j.	85	-27	-32	+9	-36	-31	-34	-21
40 mg, 2 f.p.j.	88	-34	-42	+8	-44	-37	-31	-27
<b>Cholestyramine</b>								
12 mg, 2 f.p.j.	88	-17	-23	+8	-27	-21	+2	+11

Une évaluation clinique élargie de la lovastatine (étude EXCEL) a été réalisée en comparant la lovastatine au placebo chez 8 245 patients présentant une hypercholestérolémie, un cholestérol total de 6,2 à 7,8 mmol/L et un cholestérol LDL > 4,1 mmol/L. Il s'agissait d'une étude randomisée, à double insu et parallèle, qui s'est étendue sur 48 semaines. La population de patients a été sélectionnée avec ou sans autres facteurs de risque et avec ou sans preuve de maladie coronarienne. La lovastatine était le seul agent hypolipémiant utilisé chez pratiquement tous les patients de cette étude. Le cholestérol total, le LDL et le HDL ainsi que les triglycérides ont été mesurés. Tous les changements dans les taux plasmatiques étaient liés à la dose, semblables à ceux observés dans les essais cliniques initiaux et significativement différents de ceux observés avec le placebo ( $\leq 0,001$ ) ([Tableau 9](#)).

**Tableau 9 – Comprimés de Lovastatine p/r au placebo**  
(variation en pourcentage par rapport à la valeur initiale - valeurs moyennes entre les semaines 12 et 48)

POSOLOGIE	N*	C-TOTAL (Moyenne)	C-LDL (Moyenne)	C-HDL (Moyenne)	C-LDL/C- HDL (Moyenne)	C- TOTAL/C- HDL (Moyenne)	TG (médian)
<b>Placebo</b>	1 663	+0,7	+0,4	+2,0	+0,2	+0,6	+4
<b>Lovastatine</b>							
20 mg (au repas du soir)	1 642	-17	-24	+6,6	-27	-21	-10
40 mg (au repas du soir)	1 645	-22	-30	+7,2	-34	-26	-14
20 mg 2 f.p.j.	1 646	-24	-34	+8,6	-38	-29	-16
40 mg, 2 f.p.j.	1 649	-29	-40	+9,5	-44	-34	-19

\* Patients inscrits

### Maladie coronarienne

L'effet du traitement par la comprimés de lovastatine sur l'athérosclérose coronaire a été évalué dans trois essais randomisés, à double insu, contrôlés par placebo, d'une durée de 2 à 2 ans et demi. Tous les patients présentaient une athérosclérose coronaire sur les angiogrammes évalués par angiographie coronaire quantitative informatisée (QCA).

Dans le premier essai, l'effet de la lovastatine à raison de 20 à 80 mg par jour a été étudié chez 331 patients présentant un taux de cholestérol total sérique de 5,70 à 7,77 mmol/L. La lovastatine a ralenti de manière significative la progression des lésions et diminué le nombre de patients présentant de nouvelles lésions. Cet effet n'a pas été accompagné d'une amélioration des critères cliniques (décès, infarctus du myocarde mortel/non mortel, hospitalisation pour angine instable et procédures de revascularisation coronaire) au cours des deux ans de traitement (voir [1. Indications](#)).

Dans le deuxième essai, l'effet du traitement par la lovastatine à 40 mg 2 f.p.j a été étudié chez 270 patients présentant un taux de cholestérol total sérique de 4,92 à 7,64 mmol/L. Selon l'analyse QCA, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en termes de changement de pourcentage de sténose pour toutes les lésions (le critère d'évaluation principal). Cependant, les angiogrammes ont également été évalués par des angiographes experts qui ont formulé une opinion consensuelle sur le changement angiographique global - le score de changement global (un critère d'évaluation secondaire). Grâce à cette méthode, il a été démontré que la lovastatine ralentissait significativement la progression de la maladie dans son ensemble et doublait le nombre de patients présentant une régression des lésions. Aucune différence dans les événements cliniques n'a été détectée au cours des 2,2 années de traitement à double insu (voir [1. Indications](#)).

Les essais décrits ci-dessus n'ont pas été conçus ni optimisés pour démontrer une réduction du risque de morbidité et de mortalité coronariennes ainsi que de la mortalité totale.

Dans le troisième essai (Familial Atherosclerosis Treatment Study [FATS]), l'effet d'une thérapie combinée avec la lovastatine et le colestipol a été étudié chez 98 patients ayant des antécédents familiaux de maladie vasculaire prématurée, des taux d'apolipoprotéine B  $\geq 1,3$  g/L et un cholestérol total moyen de 6,99 mmol/L. La lovastatine et le colestipol ont significativement réduit la fréquence de progression et augmenté la fréquence de régression des lésions coronaires.

L'effet de la comprimés de lovastatine sur la progression des plaques athérosclérotiques dans les artères coronaires a été corroboré par des résultats similaires dans un autre système vasculaire. Dans l'étude « Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study (ACAPS) », l'effet du traitement par la lovastatine sur l'athérosclérose carotidienne a été évalué par échographie en mode B chez des patients présentant des lésions carotidiennes précoces et asymptomatiques, avec un taux de cholestérol total sérique moyen de 6,1 mmol/L (235 mg/dL) et en absence de maladie coronarienne connue au départ. Dans cet essai clinique contrôlé, à double insu, 919 patients ont été randomisés selon un plan factoriel 2 x 2 pour recevoir un placebo, de la comprimés de lovastatine entre 10 à 40 mg par jour et/ou de la warfarine. Des échographies des parois carotidiennes ont été utilisées pour déterminer le changement par patient depuis le début de l'étude jusqu'à trois ans dans l'épaisseur intima-médiale (EIM) maximale moyenne de 12 segments mesurés.

Une régression significative des lésions carotidiennes a été observée chez les patients recevant de la comprimés de lovastatine seule par rapport à ceux recevant un placebo seul. La valeur prédictive des changements de l'EIM pour l'accident vasculaire cérébral n'a pas encore été établie. Dans le groupe lovastatine, on a observé une réduction significative du nombre de patients présentant des événements cardiovasculaires majeurs (5 contre 14,  $p = 0,04$ ) et une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues (1 contre 8,  $p = 0,02$ ) par rapport au groupe placebo. Cet essai doit être considéré comme un essai complémentaire des autres mentionnés ci-dessus. Cependant, cette étude n'a pas été

menée pour démontrer une réduction du risque de morbidité et de mortalité coronariennes. Un essai plus vaste et de plus longue durée est nécessaire pour clarifier l'effet de la lovastatine en monothérapie sur les événements cliniques (voir [7. Mises en garde et précautions](#) et [1. Indications](#)).

Il a été démontré que la comprimés de lovastatine était efficace chez les patients diabétiques insulino-dépendants (type 1) et non insulino-dépendants (type 2), non compliqués et bien contrôlés, présentant une hypercholestérolémie primaire. Les réductions des lipides plasmatiques étaient comparables à celles rapportées chez les patients non diabétiques. Le contrôle de la glycémie n'a pas été affecté négativement.

Lors d'une étude contrôlée menée auprès de patients âgés de plus de 60 ans, l'efficacité semblait similaire à celle observée dans la population dans son ensemble, et il n'y avait aucune augmentation apparente de la fréquence des effets indésirables cliniques ou de laboratoire.

## 16. Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

**Table 10 – Toxicité aiguë**

Lovastatine			
Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg (Limites de l'intervalle de confiance à 95 %)
Rat	Femelle	Orale	> 5 000
Rat	Mâle	Orale	> 5 000
Souris	Femelle	Orale	> 20 000
Souris	Mâle	Orale	> 20 000

Forme ouverte de l'acide hydroxy de la lovastatine L-154,819			
Souris	Femelle	Orale	1 230 – 1 380
Souris	Mâle	Orale	1 230 – 1 380
Souris	Femelle	i.v.	272 – 287
Souris	Mâle	i.v.	272 – 287
Rat	Femelle	Orale	~ 1 260
Rat	Mâle	Orale	~ 1 260
Rat	Femelle	IP	~ 113
Rat	Mâle	IP	~ 113

#### Études de toxicité subaiguë et chronique

L'éventail des effets produits par la comprimés de lovastatine chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, présenté dans le [Tableau 8](#) ci-dessous, n'est pas inattendu compte tenu de l'ampleur des doses utilisées et de la puissance de la comprimés de lovastatine contre l'HMG-CoA réductase.

**Tableau 11 – Comprimés de Lovastatine : Organes cibles observés dans les études chez l'animal**

Organe	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe
Foie, effet néoplasique	+	-	-	-	-
Foie, effet non néoplasique	+	+	+	+	-
Rein	-	-	+	-	-
Vésicule biliaire	-	NA	+	-	-
Estomac (non glandulaire)	+	+	NA	NA	NA
Fœtus	+	+	-	NT	NT
Œil (cristallin)	-	-	-	+	-
Cerveau (vascularisation, voies optiques)	-	-	-	+	-
Testicules	-	-	-	+	-

+ = Organe affecté d'une manière ou d'une autre par un traitement médicamenteux

- = Aucun effet observé sur cet organe chez cette espèce

NT = Non testé

NA = Non applicable (l'organe n'existe pas dans cette espèce)

Le tableau suivant résume les changements indésirables significatifs observés au cours des études de toxicologie à long terme avec la lovastatine.

**Tableau 12 – Comprimés de Lovastatine : Changements négatifs importants**

	DOSE TOXIQUE MINIMALE (mg/kg/jour)	DOSE SANS EFFET (mg/kg/jour)
<b>SOURIS</b>		
Tumeurs hépatiques	500	100
Muqueuse gastrique non glandulaire		
- Acanthose	100	20
- Papillomes	100	20
Adénome pulmonaire	500	100
<b>RATS</b>		
Anomalies morphologiques du foie		
- Foyers d'altération cellulaire	30	5
- Atypies cellulaires	30	5
Tératologie		
- Malformations squelettiques	800	80
Muqueuse gastrique non glandulaire		
- Acanthose, hyperkératose, œdème sous-musculaire	200	180
Activité élevée des transaminases sériques	30	5
<b>LAPINS</b>		
Nécrose hépatocellulaire	100	25
Nécrose tubulaire rénale	100	25
<b>CHIENS</b>		
Décès	180	60
Pathologie du système nerveux central		

	DOSE TOXIQUE MINIMALE (mg/kg/jour)	DOSE SANS EFFET (mg/kg/jour)
- Dégénérescence vasculaire (avec hémorragie focale associée et œdème périvasculaire)	180	60
- Dégénérescence des voies optiques	60	30
Cataractes	60	30
Dégénérescence testiculaire	20	5
Activité élevée des transaminases sériques	20	5

Une vaste série d'études a été réalisée dans le but spécifique d'explorer la relation entre les changements indésirables et l'inhibition de l'HMG CoA-réductase dans le but de fournir la perspective nécessaire à l'évaluation des risques humains.

Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 13 – Lovastatine : Principaux problèmes identifiés lors de l'évaluation de l'innocuité – Lien avec l'inhibition de la HMG-CoA réductase**

**Clairement basé sur le mécanisme**

- Modifications morphologiques hépatiques chez le rat
- Nécrose hépatique chez le lapin
- Tératologie chez le rat
- Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire chez les rongeurs

**Très probablement basé sur le mécanisme**

- Cataracte chez le chien
- Papillomes dans la muqueuse gastrique non glandulaire chez la souris
- Activité élevée des transaminases sériques chez les rats et les chiens
- Nécrose tubulaire rénale chez le lapin

**Lien avec le mécanisme d'action inconnue; peut-être basé sur le mécanisme**

- Associé à une diminution marquée des lipides sériques
  - Dégénérescence vasculaire et neuronale du système nerveux central des chiens
- Non associé à une diminution marquée des lipides sériques
  - Tumeurs du foie chez la souris
  - Dégénérescence testiculaire chez le chien

**Génotoxicité**

Aucune preuve de mutagénicité n'a été observée lors d'un test de mutagénicité microbienne utilisant des souches mutantes de *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique du foie du rat ou de la souris. En outre, aucune preuve de lésions au matériel génétique n'a été constatée lors d'un test d'élution alcaline *in vitro* utilisant des hépatocytes de rat ou de souris, une étude de mutation directe de cellules de mammifères V-79, une étude d'aberration chromosomique *in vitro* dans des cellules CHO ou un test d'aberration chromosomique *in vivo* dans la moelle osseuse de souris.

## Cancérogénicité

Lors d'une étude sur la cancérogénicité de 21 mois menée chez la souris, une augmentation statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes spontanés a été observée à des doses de 500 mg/kg/jour de lovastatine (312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Ces changements n'ont pas été observés chez les souris ayant reçu des doses de 20 et 100 mg/kg/jour (12,5 et 62,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Une augmentation statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) de l'incidence spontanée d'adénomes pulmonaires a été observée chez les souris femelles recevant 500 mg/kg/jour (312 fois la dose humaine maximale recommandée); aucun changement similaire n'a été observé chez les mâles à une quelconque dose ou chez les femelles recevant 20 ou 100 mg/kg/jour (12,5 ou 62,5 fois la dose humaine maximale recommandée). Étant donné que l'incidence des tumeurs pulmonaires se situait dans la fourchette des animaux non traités dans des études de durée similaire, la relation entre ce dernier changement et le traitement n'est pas connue.

De plus, une augmentation de l'incidence du papillome dans la muqueuse non glandulaire de l'estomac a été observée chez les souris recevant 100 et 500 mg/kg/jour (62,5 et 312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain); aucune augmentation n'a été observée à une dose de 20 mg/kg/jour (12,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). La muqueuse glandulaire n'a pas été affectée. L'estomac humain ne contient que de la muqueuse glandulaire. Il est important de noter qu'il existe une forte association entre ce changement et l'hyperplasie de l'épithélium squameux (acanthose) dans cette région; l'acanthose est un changement caractéristique observé dans la muqueuse non glandulaire des rongeurs traités avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et résulte très probablement de l'inhibition de la réductase dans ce tissu.

Un épithélium pavimenteux similaire est retrouvé dans l'œsophage et la jonction ano-rectale de la souris, du rat, du chien et du singe; cependant, aucune preuve d'une réponse hyperplasique similaire induite par le médicament n'a été observée dans ces tissus dans des études allant jusqu'à 21 mois chez la souris ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg/jour (312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), ou dans une étude de 24 mois chez le rat ayant reçu 180 mg/kg/jour (112 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

## Toxicité pour la reproduction et le développement

Chez le rat, il a été démontré que le traitement maternel par la comprimés de lovastatine à des doses de 80 et 400 mg/kg/jour (10 et 52 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) réduisait les taux plasmatiques fœtaux de mévalonate. Les études de développement menées sur des souris et des rats à des doses orales quotidiennes de 80 mg/kg/jour (respectivement 5 et 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) n'ont eu aucun effet sur l'incidence des malformations congénitales. Chez la souris, une dose orale de 800 mg/kg/jour (47 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) a entraîné une légère augmentation de l'incidence des malformations squelettiques par rapport aux témoins, mais l'incidence de ces malformations squelettiques se situait dans la fourchette observée spontanément chez cette souche de souris. Cependant, chez les rats, une dose orale de 800 mg/kg/jour (103 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) a entraîné une incidence plus élevée de malformations squelettiques par rapport aux témoins. Des études ultérieures menées à des doses allant jusqu'à 800 mg/kg/jour (103 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) ont montré que ces malformations squelettiques étaient des conséquences d'une toxicité maternelle (lésions du pré-estomac associées à une perte de poids maternelle), propre aux rongeurs et qu'il est très peu probable qu'elles soient dues à un effet direct sur

le fœtus en développement. Aucune toxicité développementale n'a été observée chez les lapins à une dose maximale tolérée de 15 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle).

Aucun effet lié au médicament sur la fertilité n'a été constaté dans les études menées sur des rats. La lovastatine est excrétée dans le lait des rats.

## **17. Monographies de référence**

1. MEVACOR<sup>®</sup> (comprimés de lovastatine, USP 20 mg et 40 mg), numéro de contrôle 169342, monographie de produit, Merck Canada Inc. 2014-01-13.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

### **Pr**LOVASTATIN

#### **comprimés de lovastatine**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **LOVASTATIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **LOVASTATIN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### **À quoi sert LOVASTATIN :**

Utilisation de LOVASTATIN :

- accompagné d'un changement de régime alimentaire pour réduire le taux de cholestérol et d'autres graisses (comme les triglycérides) dans le sang chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie. Il s'agit d'une affection génétique, c'est-à-dire que le patient a hérité de l'hypercholestérolémie (taux de cholestérol sanguin élevé) d'un de ses parents. Chez ces adultes, un changement de régime alimentaire à lui seul n'a pas été efficace pour réduire leur taux de cholestérol sanguin. Chez ces adultes, les changements de régime alimentaire et l'exercice physique seuls n'ont pas été efficaces pour réduire leur taux de cholestérol sanguin.
- chez les adultes atteints de maladie coronarienne pour ralentir la progression de l'athérosclérose (accumulation de graisses, de cholestérol et d'autres substances) dans les artères coronaires (vaisseaux sanguins du cœur).

#### **Comment fonctionne LOVASTATIN :**

La lovastatine appartient à la classe de médicaments connus sous le nom de « statines » ou plus précisément appelés « inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ». Les statines bloquent la production d'une enzyme présente dans votre foie, appelée HMG-CoA réductase, qui participe à la production de cholestérol dans votre organisme. La lovastatine est utilisée pour réduire les taux de cholestérol (en particulier le cholestérol des lipoprotéines de basse densité [LDL]) et d'autres graisses dans le sang. Les médicaments comme celui-ci sont prescrits **en complément**, et **non en remplacement**, d'un régime alimentaire particulier et d'autres mesures.

#### **Les ingrédients de LOVASTATIN sont :**

Ingrédient médicinal : Lovastatine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, D & C jaune n° 10 (dans les comprimés de 40 mg seulement), FD & C bleu n° 1 (dans les comprimés de 20 mg seulement), FD & C bleu n° 2, lactose, stéarate de magnésium.

**LOVASTATIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 20 mg (bleu clair) et 40 mg (vert clair).

**N'utilisez pas LOVASTATIN dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à la lovastatine et à tout ingrédient non médicinal de LOVASTATIN.
- Vous êtes atteint d'une maladie active du foie ou présentez une augmentation inexplicée du taux d'enzymes hépatiques.
- Vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte; si vous devenez enceinte, arrêtez immédiatement de prendre LOVASTATIN et parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Vous allaitez ou vous avez l'intention d'allaiter.
- Vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - certains médicaments antifongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole);
  - certains médicaments utilisés pour traiter le VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir),
  - certains médicaments utilisés pour traiter le virus de l'hépatite C (bocéprévir ou télaprévir);
  - certains antibiotiques (tels que l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine<sup>1</sup>);
  - l'antidépresseur néfazodone;
  - les médicaments contenant du cobicistat;
  - la cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'organe.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LOVASTATIN, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes de thyroïde;
- si buvez fréquemment **trois** boissons alcoolisées **ou plus** par jour.
- si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments hypocholestérolémiantes tels que des fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), de la niacine ou de l'ézétimibe.
- si vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
- si vous avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) en prenant une « statine » (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) : atorvastatine (Lipitor), fluvastatine (Lescol), pravastatine (Pravachol), rosuvastatine (Crestor) ou simvastatine (ZOCOR), ou vous avez manifesté une allergie ou une intolérance à ces médicaments;
- si vous présentez des troubles rénaux ou hépatiques;
- avez une glycémie élevée, un diabète ou êtes à risque de diabète.
- si vous avez subi une intervention chirurgicale ou d'autres lésions tissulaires;
- si vous faites des exercices physiques excessifs;
- si vous avez 70 ans ou plus;
- si vous sentez faible ou fragile;
- si vous souffrez ou avez souffert de myasthénie grave (une maladie entraînant une faiblesse musculaire générale, notamment des muscles oculaires et, dans certains cas, des muscles utilisés

---

<sup>1</sup> non commercialisé au Canada

pour la respiration), car les statines peuvent entraîner l'apparition d'une myasthénie ou aggraver la maladie;

- si vous avez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - mauvaise absorption du glucose ou du galactose

Étant donné que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de LOVASTATIN.

#### **Autres mises en garde :**

**Grossesse :** LOVASTATIN ne doit pas être pris pendant la grossesse, car il peut nuire à votre bébé à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, parlez à votre professionnel de la santé du risque potentiel pour le fœtus et de l'importance des méthodes de contraception pendant la prise de LOVASTATIN. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez LOVASTATIN, arrêtez de prendre le médicament et contactez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

**Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) :** LOVASTATIN peut entraîner le développement du diabète. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement le taux de sucre dans votre sang. Si vous êtes atteint de diabète, surveillez étroitement votre glycémie lorsque vous prenez LOVASTATIN et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

**Troubles musculaires :** LOVASTATIN peut causer des troubles musculaires, notamment les suivants :

- Myalgie (douleur musculaire)
- Rhabdomyolyse (dégradation d'un muscle endommagé)
- Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNM) (type de maladie auto-immune causant la mort des cellules musculaires)

Si vous ressentez des douleurs, des sensibilités ou des faiblesses musculaires alors que vous prenez LOVASTATIN, avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

**Tests et examens :** Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant le début de votre traitement par LOVASTATIN, puis régulièrement pendant ce traitement. Ces tests permettront de vérifier ce qui suit :

- les concentrations de cholestérol et d'autres lipides dans votre sang
- que votre foie ou vos muscles fonctionnent correctement
- le taux de sucre (glucose) dans votre sang

Selon les résultats de vos tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose ou interrompre temporairement ou définitivement votre traitement par LOVASTATIN.

**Intervention chirurgicale :** Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez de LOVASTATIN avant de subir une intervention chirurgicale élective majeure ou si vous avez d'autres nouveaux problèmes médicaux majeurs.

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

**Interactions médicamenteuses graves :**

**Ne pas utiliser LOVASTATIN si vous prenez l'un des médicaments suivants :**

- certains médicaments antifongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole);
- certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine ou télichromycine);
- certains médicaments utilisés pour traiter le VIH (tels que le nelfinavir, le ritonavir ou le saquinavir);
- certains médicaments utilisés pour traiter le virus de l'hépatite C (bocéprévir ou télaprévir);
- la nefazodone, utilisée pour traiter la dépression;
- les médicaments contenant du cobicistat;
- la cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'organe.

La prise de LOVASTATIN avec l'un de ces médicaments peut provoquer une interaction médicamenteuse grave. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

**Les produits suivants pourraient également interagir avec LOVASTATIN :**

- L'amiodarone, utilisée pour traiter un rythme cardiaque irrégulier
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le lisinopril, utilisés pour réduire la tension artérielle
- La cholestyramine, utilisée pour diminuer le taux de cholestérol
- Le propranolol, utilisé pour diminuer la tension artérielle
- La colchicine, utilisée contre la goutte
- Les dérivés de l'acide fibrique (tels que le gemfibrozil, le fénofibrate et le bézafibrate), utilisés pour réduire les taux de graisse dans le sang
- Les anticoagulants, médicaments qui empêchent la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, la phenprocoumone ou l'acénocoumarol
- Le danazol, utilisé pour traiter l'endométriose ou la maladie fibrokystique du sein
- Le vérapamil ou le diltiazem, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine
- La digoxine, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques
- La niacine
- Évitez de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez LOVASTATIN

**Comment utiliser LOVASTATIN :**

- Prenez LOVASTATIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Ne modifiez pas la dose à moins que votre professionnel de la santé ne vous le dise.
- Il est généralement recommandé en une seule prise au repas du soir ou en deux prises fractionnées au repas du matin et du soir.
- Suivez attentivement toutes les mesures recommandées par votre professionnel de la santé en matière de régime alimentaire, d'exercice ou de contrôle du poids.
- Lorsque vous prenez LOVASTATIN, évitez de consommer du jus de pamplemousse et de grandes quantités d'alcool.
- Prenez régulièrement rendez-vous avec votre professionnel de la santé afin que votre sang puisse être analysé et que vos progrès soient vérifiés à intervalles réguliers.

**Dose habituelle :**

La dose de LOVASTATIN qui vous est prescrite dépend de votre état et/ou du taux de cholestérol dans votre sang. Votre professionnel de la santé pourrait modifier cette dose en fonction de votre réponse à LOVASTATIN.

**Pour réduire le cholestérol sanguin chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie :**

- La posologie initiale habituelle est de 20 mg une fois par jour le soir.
- Votre professionnel de la santé peut ajuster la dose que vous recevez jusqu'à un maximum de 80 mg/jour, prise en doses uniques avec le repas du soir ou en doses fractionnées avec les repas du matin et du soir. **Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre le médicament sans consulter votre professionnel de la santé.**

**Pour ralentir la progression de l'athérosclérose chez les adultes atteints de maladie coronarienne :**

- 20 mg à 80 mg par jour en doses uniques ou fractionnées.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LOVASTATIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Mais si l'heure de votre prochaine dose est trop proche, sautez la dose oubliée et prenez votre dose suivante comme prévu. **Ne prenez jamais deux doses à la fois.**

**Effets secondaires possibles de l'utilisation de LOVASTATIN :**

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les effets suivants :

- Fièvre
- Vision trouble
- Constipation
- Diarrhée
- Flatulences
- Maux d'estomac
- Nausées
- Douleur abdominale
- Faiblesse
- Maux de tête
- Étourdissements
- Éruption cutanée
- Mauvaise mémoire, perte de mémoire ou confusion
- Difficulté à obtenir et à maintenir une érection

- Reflux acide
- Perte de cheveux
- Démangeaisons
- Douleur articulaire
- Problèmes respiratoires, notamment toux persistante et/ou essoufflement
- Difficultés à dormir ou à rester endormi, cauchemars
- Augmentation du volume des seins chez les hommes
- Sensation de picotement ou douleur dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds

LOVASTATIN peut causer des anomalies dans les résultats des tests sanguins. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

#### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très rare</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée et gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
<b>Maladie pulmonaire interstitielle</b> (maladie qui enflamme les tissus du poumon ou laisse une cicatrice à ces tissus) : essoufflement au repos qui s'aggrave avec l'effort, toux sèche			✓
<b>Insuffisance hépatique</b> (perturbation grave de la fonction du foie) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), tendance à saigner facilement, distension abdominale, confusion ou désorientation mentale, somnolence, coma			✓
<b>Thrombopénie</b> (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Inconnue</b>			
<b>Ictère cholestatique</b> : jaunissement de la peau, vomissements, selles claires, prurit		✓	
<b>Dépression</b> (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec des amis, diminution de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression peut s'aggraver		✓	
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vision trouble et fatigue.	✓		
<b>Troubles musculaires :</b> <b>Myalgie</b> (douleur musculaire) : muscles douloureux, sensibilité ou faiblesse inexplicables <b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation d'un muscle endommagé) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine brun-rouge (couleur du thé) <b>Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI)</b> (un type de condition auto-immune causant la mort des cellules musculaires) : faiblesse musculaire progressive dans les avant-bras, les hanches, les épaules, le cou et le dos, difficulté à se tenir debout, à monter les escaliers ou à lever les bras au-dessus de la tête, chutes et difficulté à se relever d'une chute, fatigue générale <b>Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre ou de malaises.</b>		✓ ✓	✓
<b>Myasthénie grave</b> (faiblesse musculaire) : <b>Généralités</b> : difficulté à parler, à mâcher et à avaler ou faiblesse des bras et des jambes et, dans certains cas, des			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
muscles utilisés pour respirer <b>Oculaire (œil) :</b> paupière(s) faible(s) et tombante(s) provoquant des troubles de la vision			

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 à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver à température ambiante (entre 15 °C - 30 °C). Garder à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption.

#### Pour en savoir davantage au sujet de LOVASTATIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de

Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); et sur le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent feuillet a été rédigé par AA Pharma Inc., Vaughan (Ontario), L4K 4N7.

Date d'approbation : 2025-07-29