

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-SIMVASTATIN

Simvastatine en comprimés USP

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

Régulateur du métabolisme lipidique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto Ontario
M9L 1T9
Numéro de contrôle : 212886

DATE DE RÉVISION :
07 février 2018

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ÉTUDES CLINIQUES.....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	38
TOXICOLOGIE.....	43
RÉFÉRENCES	48
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	 52

PrAPO-SIMVASTATIN
Simvastatine en comprimés USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	<p>cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, et stéarate de zinc.</p> <p>Les comprimés de 5 mg et 20 mg contiennent de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg contiennent de l'oxyde de fer rouge.</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

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

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

Hyperlipidémie

APO-SIMVASTATIN est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, équivalant au moins à la phase 1 du régime de l'*American Heart Association* (AHA), pour abaisser les taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les patients atteints

d'hypercholestérolémie primitive (type IIa[†]) ou d'hyperlipidémie mixte (type IIb), lorsque la réponse au traitement diététique et aux autres mesures non pharmacologiques est insuffisante. La simvastatine (à des doses comprises entre 5 et 80 mg par jour) réduit de 19 % à 36 % le taux de cholestérol total, de 26 % à 47 % le taux de LDL-cholestérol, de 19 % à 38 % le taux d'apolipoprotéine B et de 12 % à 33 % le taux de triglycérides, chez les patients atteints d'hyperlipidémie légère, modérée ou grave (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson). La simvastatine permet aussi d'augmenter de 8 % à 16 % le taux de HDL-cholestérol et ainsi de réduire les rapports LDL-cholestérol/HDL-cholestérol et cholestérol total/HDL-cholestérol.

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

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

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

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

Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

APO-SIMVASTATIN est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire pour abaisser les taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides et d'apolipoprotéine B chez les adolescents et les adolescentes (ayant eu leurs premières règles depuis au moins un an) de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé).

[†] Trouble du métabolisme des lipides caractérisé par un taux élevé de cholestérol sérique associé à un taux de triglycérides normal (type IIa) ou élevé (type IIb). Fredrickson DS. Fat transport in lipoproteins - An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:148-56.

^{††} DeLong DM *et al.* A comparison of methods. *JAMA* 1986;256:2372-7.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques.
- Femmes enceintes et femmes qui allaitent. Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des substances essentielles au développement du fœtus (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). APO-SIMVASTATIN ne devrait être administré aux femmes en âge de procréer que dans les cas où le risque de devenir enceinte est hautement improbable et où les patientes ont été avisées des dangers potentiels. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement avec APO-SIMVASTATIN, il importe de cesser immédiatement la prise du médicament et d'avertir la patiente des effets nuisibles possibles pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'interruption temporaire d'un traitement régulateur du métabolisme lipidique durant la grossesse ne devrait normalement avoir que peu de répercussions sur les résultats d'un traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Administration concomitante de gemfibrozil, de cyclosporine ou de danazol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les mises en garde et précautions sont énumérées ci-bas.

Généralités

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

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

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

Système endocrinien/métabolisme

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

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

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

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

Des augmentations du taux sérique d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun ont été signalées avec les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Chez certains patients présentant un risque élevé de diabète sucré, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer leur état vers un état diabétique. Les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur la faible augmentation du risque; il est néanmoins recommandé de surveiller périodiquement ces patients.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Lors des études cliniques, on a observé une augmentation marquée et persistante des

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

Au cours de l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (voir ÉTUDES CLINIQUES), on n'a pas observé de différence significative entre le groupe traité avec la simvastatine et le groupe ayant reçu le placebo (14 [0,7 %] contre 12 [0,6 %]) quant au nombre de patients ayant présenté à plus d'une reprise une élévation des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale. Les élévations isolées (à une seule occasion) de la SGPT (ALAT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ont été nettement plus fréquentes dans le groupe traité avec la simvastatine, durant la première année de l'étude seulement (20 contre 8, $p = 0,023$). L'élévation des transaminases a entraîné l'interruption du traitement chez 8 patients du groupe simvastatine ($n = 2\,221$) et chez 5 patients du groupe placebo ($n = 2\,223$). Parmi les 1 986 patients de l'étude 4S qui ont été traités avec la simvastatine et qui présentaient au début du traitement des résultats normaux lors des tests de la fonction hépatique, seulement 8 (0,4 %) ont subi une élévation des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale ou ont interrompu leur traitement en raison de cette élévation pendant la durée médiane de 5,4 ans de l'étude. Tous les patients de l'étude ont reçu une dose initiale de 20 mg de simvastatine; chez 37 % des patients, cette dose a toutefois été augmentée à 40 mg.

Dans deux études cliniques contrôlées d'une durée de 6 mois menées auprès de 1 105 patients, une hausse persistante des transaminases hépatiques, attribuable au médicament, a été observée à une fréquence de 0,7 % pour la dose de 40 mg et de 1,8 % pour la dose de 80 mg.

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

On recommande de procéder à des examens de la fonction hépatique chez tous les patients au début du traitement et par la suite lorsque cet examen est indiqué sur le plan clinique. Les patients dont la dose est augmentée à 80 mg devraient subir un examen supplémentaire de la fonction hépatique avant l'augmentation de la dose, 3 mois après cette augmentation et périodiquement par la suite (par exemple deux fois par année) au cours de la première année de traitement. On doit surveiller plus attentivement les patients chez qui l'on constate une élévation du taux de transaminases sériques; dans ce cas, on devra refaire les mesures le plus tôt possible, puis les répéter à des intervalles plus rapprochés.

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

Après la commercialisation du produit, de rares cas d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ont été rapportés chez les patients qui prenaient de la simvastatine, quelle que soit la dose. Si le patient présente une lésion hépatique grave accompagnée de symptômes cliniques, d'une hyperbilirubinémie ou d'un ictère pendant le traitement par APO-SIMVASTATIN, ce dernier doit être immédiatement interrompu. Si aucune autre cause ne peut être établie, le patient ne doit pas recommencer à prendre APO-SIMVASTATIN.

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

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

Effets sur les muscles

Myopathie/rhabdomyolyse : On a rapporté des effets indésirables sur les muscles squelettiques, comme la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse, chez des patients traités avec la simvastatine.

De rares cas de rhabdomyolyse, accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie, ont été rapportés avec la simvastatine et les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

On doit soupçonner une myopathie, définie comme une douleur ou une faiblesse musculaire associée à une élévation de la créatine kinase dépassant dix fois la limite supérieure de la normale, chez les patients qui présentent une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaire ou une élévation marquée des taux de créatine kinase. **Par conséquent, il faut informer tous les patients qui commencent un traitement par la simvastatine, ou chez qui la dose de ce médicament est augmentée, du risque de myopathie et les aviser de rapporter immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, en particulier si de tels symptômes sont associés à des malaises généraux ou à de la fièvre.** On devrait procéder au dosage périodique de la créatine kinase chez les patients qui commencent un

traitement par la simvastatine ou chez qui la dose de ce médicament est augmentée. On devrait procéder au dosage du taux de créatine kinase chez les patients qui présentent des signes ou symptômes évocateurs d'une myopathie. **Le traitement avec APO-SIMVASTATIN devrait être interrompu immédiatement lors d'une élévation marquée de la créatine kinase ou lorsqu'une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.** Dans la plupart des cas, lorsque les patients interrompent le traitement sans tarder, les symptômes musculaires disparaissent et le taux de créatine kinase revient à la normale (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le dosage périodique de la créatine kinase est recommandé chez les patients dont on augmente la dose à 80 mg. Cependant, cette mesure ne permet pas toujours de prévenir la survenue d'une myopathie. La myopathie évolue parfois vers une rhabdomyolyse, une affection qui a rarement entraîné la mort, accompagnée ou non d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie. Le risque de myopathie augmente en présence d'une forte activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase dans le plasma(c'est-à-dire des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de la forme acide de la simvastatine), ce qui pourrait être en partie attribuable aux médicaments pouvant causer une interaction et interférer avec le métabolisme de la simvastatine ou les voies des transporteurs, ou les deux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)..

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

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire observée avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Utilisation concomitante d'un fibraté ou de niacine (acide nicotinique)
- Hypothyroïdie non maîtrisée
- Consommation excessive d'alcool
- Exercices physiques intenses
- Âge ≥ 65 ans
- Appartenance au sexe féminin
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète accompagné de stéatose hépatique
- Interventions chirurgicales et traumatisme
- Constitution fragile
- Situations pouvant entraîner une élévation du taux plasmatique de l'ingrédient actif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

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

Comme on l'observe avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est lié à la dose du médicament. Dans une base de données

d'études cliniques menées chez 41 413 patients traités avec la simvastatine dont 24 747 (environ 60 %) ont participé à des études dont la durée médiane du suivi était d'au moins 4 ans, l'incidence de la myopathie était d'environ 0,03 %, 0,08 % et 0,61 %, respectivement, dans les groupes ayant reçu les doses de 20, 40 et 80 mg par jour. Dans ces études cliniques, les patients ont fait l'objet d'une surveillance attentive et certains médicaments causant une interaction médicamenteuse devaient être exclus.

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

Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est plus élevé chez les patients recevant la dose de 80 mg par jour de simvastatine, comparativement à ceux recevant d'autres traitements à base de statines ayant des effets similaires sur la réduction du taux de LDL-C. Par conséquent, l'administration de la dose de 80 mg par jour de simvastatine est déconseillée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La dose de 80 mg ne devrait être administrée qu'aux patients qui prennent cette dose depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire ou à ceux qui présentent un risque élevé de complications cardiovasculaires et qui ne tolèrent aucune autre statine, et chez qui les bienfaits l'emportent sur les risques potentiels.

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

Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et traités par la simvastatine à 40 mg/jour (suivi médian de 3,9 ans), la fréquence de la myopathie était d'environ 0,05 % chez les patients d'origine autre que chinoise (n = 7 367) comparativement à 0,24 % chez les patients d'origine chinoise (n = 5 468). Bien que la seule population asiatique évaluée dans le cadre de cet essai clinique était d'origine chinoise, il faut user de prudence au moment de prescrire de la simvastatine à des patients asiatiques et n'utiliser que la plus faible dose requise.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsque les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont administrés conjointement avec des médicaments qui affectent leur métabolisme dépendant de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Médicaments contre-indiqués

L'inhibiteur puissant du CYP3A4 : par exemple les antifongiques de type azole (comme l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole), les antibiotiques (comme l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine), inhibiteurs de la protéase du VIH, inhibiteurs de la protéase du VHC (bocéprévir, télaprévir) et l'antidépresseur néfazodone (non commercialisé au Canada), ou des médicaments contenant du cobicistat. Si l'on ne peut éviter de recourir au traitement à court terme par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, on doit alors cesser d'administrer la simvastatine durant le traitement avec ces médicaments (voir CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

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

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

Myopathie nécrosante à médiation immunitaire

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

- une faiblesse des muscles proximaux et une élévation du taux de créatine kinase sérique qui persistent malgré l'interruption du traitement au moyen d'une statine;
- une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante sans inflammation importante;
- une amélioration de l'état du patient grâce à l'administration d'agents immunosuppresseurs.

Troubles ophtalmiques

Les données recueillies à long terme au cours des études cliniques n'indiquent pas que la simvastatine exerce un effet défavorable sur le cristallin humain.

Fonction rénale

Étant donné que l'excrétion rénale de la simvastatine est très faible, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il faut évaluer le patient avec soin si l'on envisage d'administrer une dose supérieure à 10 mg par jour et, si cette dose est jugée essentielle, l'administrer avec prudence. Cette recommandation est fondée sur les études effectuées avec la lovastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles).

L'administration de doses plus élevées de simvastatine requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave a été associée à des taux plasmatiques élevés de simvastatine. **Il faut user de prudence lorsque des patients atteints d'hypercholestérolémie grave**

présentent aussi une insuffisance rénale importante ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P450 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Peau

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

Populations particulières

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

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

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

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

Enfants : Chez des patients de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'innocuité et l'efficacité de la simvastatine ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique contrôlée réalisée chez des adolescents et des adolescentes ayant eu leurs premières règles depuis au moins un an. Les patients traités par la simvastatine présentaient un profil d'effets indésirables généralement comparable à celui des patients sous placebo. **Les doses**

supérieures à 40 mg n'ont pas été évaluées dans cette population de patients. Au cours de cette étude contrôlée limitée, on n'a observé aucun effet décelable sur la croissance ou sur la maturation sexuelle chez les adolescents et les adolescentes ni sur la durée du cycle menstruel chez les adolescentes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; EFFETS INDÉSIRABLES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit recommander aux adolescentes d'utiliser un moyen contraceptif approprié pendant leur traitement par la simvastatine (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). La simvastatine n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 10 ans ni chez les adolescentes avant leurs premières règles.

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

L'administration de doses plus élevées de simvastatine requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave a été associée à des taux plasmatiques élevés de simvastatine. **Il faut user de prudence lorsque des patients atteints d'hypercholestérolémie grave sont aussi âgés ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P450 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

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

Surveillance et analyses de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

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

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

Les effets indésirables survenus à une fréquence de $\geq 0,5$ % parmi 2 361 patients traités par la simvastatine dans le cadre d'études cliniques contrôlées effectuées avant la commercialisation du produit, et considérés comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Simvastatine (n = 2 361) %	
Gastro-intestinal	
Douleur abdominale	2,2
Régurgitation acide	0,5
Constipation	2,5
Dyspepsie	0,6
Diarrhée	0,8
Flatulence	2,0
Nausées	1,1
Système nerveux	
Maux de tête	1,0
Peau	
Éruption cutanée	0,7
Divers	
Asthénie	0,8

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

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

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

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

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

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

Troubles endocriniens :

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

Gastro-intestinal :

Vomissement

Hématologique :

Anémie

Leucopénie

Purpura

Fonctions hépatique/pancréatique :

Hépatite

Cas rapportés d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ayant nécessité une greffe de foie, peu importe la dose

Ictère

Pancréatite

Analyses de laboratoire :

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

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

Effets sur les muscles :

Rhabdomyolyse

Crampes musculaires

Myalgie

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

Système nerveux :

Étourdissements

Paresthésie

Neuropathie périphérique

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

De rares cas de troubles cognitifs (p. ex., perte de mémoire, tendance à oublier, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à la prise de la simvastatine ont été rapportés après la

commercialisation du produit, peu importe la dose. Ces troubles cognitifs ont été rapportés avec toutes les statines. Ces troubles sont généralement bénins et disparaissent avec l'interruption du traitement par la statine. Le délai avant la manifestation des symptômes peut varier (de 1 jour à des années) et il en va de même pour leur disparition (durée médiane de 3 semaines).

Appareil respiratoire :

Maladie pulmonaire interstitielle

Troubles psychiatriques :

Dépression

Insomnie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Dysfonction érectile

Sensibilité :

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

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Œdème de Quincke | • Bouffées vasomotrices |
| • Arthralgie | • Syndrome lupoïde |
| • Arthrite | • Malaise |
| • Dermatomyosite | • Photosensibilité |
| • Dyspnée | • Pseudopolyarthrite rhizomélique |
| • Éosinophilie | • Thrombocytopénie |
| • Augmentation de la vitesse de sédimentation | • Urticaire |
| • Fièvre | • Vascularite |

Peau

Érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens-Johnson

Éruptions cutanées

Prurit

Alopécie

Autres :

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

Enfants (âgés de 10 à 17 ans)

Lors d'une étude réalisée auprès d'enfants de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil d'innocuité et de tolérance observé dans le groupe traité par la simvastatine était généralement comparable à celui noté dans le groupe recevant le

placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Médicaments contre-indiqués

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

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

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

Autres interactions médicamenteuses

Acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) : L'acide fusidique ne doit pas être administré en association avec les statines. On a rapporté des cas de rhabdomyolyse (dont certains ont été mortels) chez des patients qui recevaient cette association. Les patients recevant de l'acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) en association avec la simvastatine

présentent un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). Dans les cas où l'utilisation de l'acide fusidique à action générale est jugée essentielle, le traitement par la simvastatine doit être interrompu pour la durée du traitement par l'acide fusidique. Dans les cas exceptionnels nécessitant un traitement prolongé par l'acide fusidique, par exemple pour traiter une infection grave, il est nécessaire que le médecin justifie sa décision d'administrer la simvastatine conjointement avec l'acide fusidique. Chaque patient doit faire l'objet d'une évaluation individuelle du risque ainsi que d'une surveillance étroite.

Autres fibrates : la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (voir CONTRE-INDICATIONS) ou le fénofibrate; ces hypolipémiants peuvent causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. Lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fénofibrate, le risque de myopathie ne s'est pas révélé plus important que la somme des risques individuels observés avec chaque médicament. Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit le fénofibrate conjointement avec la simvastatine, car ces médicaments pris individuellement peuvent entraîner une myopathie. L'ajout d'un fibrate à la simvastatine n'entraîne qu'une légère réduction additionnelle du taux de LDL-C, mais permet une réduction et une augmentation plus marquées des taux de triglycérides et de HDL-C, respectivement. Lors d'études cliniques à court terme menées chez un nombre limité de patients soumis à une surveillance attentive, l'administration conjointe de fibrates et de simvastatine n'a entraîné aucun cas de myopathie.

- **Amiodarone :** Dans une étude clinique, des cas de myopathie sont survenus chez 6 % des patients ayant reçu la simvastatine à 80 mg et l'amiodarone. **Chez les patients qui prennent de la simvastatine conjointement avec de l'amiodarone, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 20 mg par jour** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bloqueurs des canaux calciques :

- **Vérapamil ou diltiazem :** Dans une étude clinique, les patients qui ont pris du diltiazem conjointement avec la simvastatine à 80 mg présentaient un risque plus élevé de myopathie. **Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec du vérapamil ou du diltiazem, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 10 mg par jour.**
- **Amlodipine :** Dans une étude clinique, les patients qui ont pris de l'amlodipine conjointement avec la simvastatine à 80 mg présentaient un risque légèrement plus élevé de myopathie. **Chez les patients qui prennent de la simvastatine en association avec de l'amlodipine, la dose de simvastatine ne devrait pas excéder 20 mg par jour.**

Lomitapide : Une augmentation du risque de myopathie/rhabdomyolyse peut survenir avec l'administration concomitante de lomitapide (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Autres médicaments).

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

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

Il a également été démontré avec d'autres statines que l'administration concomitante de statines et d'inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein, tels que l'elbasvir et le grazoprévir, entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de ces statines. Un ajustement de la dose de simvastatine peut s'avérer nécessaire. Il est recommandé de ne pas dépasser 20 mg par jour pour les patients qui en reçoivent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour) : Des cas de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, sont survenus chez des patients qui recevaient un traitement associant la simvastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec de la niacine, notamment chez des sujets atteints d'insuffisance rénale préexistante. Dans le cadre d'un essai clinique (suivi médian de 3,9 ans) mené auprès de patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et dont les taux de LDL-C sont bien maîtrisés par la simvastatine à 40 mg/jour, avec ou sans ézétimibe à 10 mg, l'ajout de la niacine à des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) n'a procuré aucun bienfait supplémentaire quant aux résultats cardiovasculaires. Par conséquent, il faut évaluer l'avantage de la coadministration de la simvastatine et de la niacine par rapport aux risques potentiels de cette association. De plus, au cours de ce même essai, la fréquence de la myopathie était d'environ 0,24 % chez les patients d'origine chinoise recevant de la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe/simvastatine 1 à 10/40 mg comparativement à 1,24 % chez ceux recevant de la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe/simvastatine à 10/40 mg administrée conjointement avec de la niacine à libération prolongée et du laropirant à 2 g/40 mg. **Bien que la seule population asiatique évaluée dans le cadre de cet essai clinique était d'origine chinoise et que la fréquence de la myopathie soit plus élevée chez les patients d'origine chinoise que chez ceux d'autres origines, l'administration concomitante de simvastatine et de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.**

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

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

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

Anticoagulants coumariniques : Lors de deux études cliniques, l'une menée auprès de volontaires sains et l'autre auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie, la simvastatine administrée à la dose de 20 à 40 mg par jour a légèrement potentialisé l'effet des anticoagulants coumariniques : le temps de prothrombine, mesuré d'après le rapport international normalisé (RIN), a augmenté d'une valeur initiale de 1,7 à 1,8 chez les volontaires sains et d'une valeur initiale de 2,6 à 3,4 chez les patients hypercholestérolémiques. Pour les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques, on recommande de mesurer le temps de prothrombine avant de commencer un traitement par la simvastatine, et de répéter par la suite ces analyses au début du traitement à une fréquence suffisante pour éviter des variations importantes du temps de prothrombine. Une fois que le temps de prothrombine stabilisé est établi, on peut mesurer cette constante aux intervalles habituellement recommandés lors d'un traitement par des anticoagulants coumariniques. Chaque fois que la dose de simvastatine est modifiée, on doit recommencer le même processus. Chez les patients qui ne prennent pas d'anticoagulants, le traitement par la simvastatine n'a pas entraîné d'hémorragies ni de modifications du temps de prothrombine.

Digoxine : L'administration conjointe de simvastatine et de digoxine chez des volontaires en bonne santé a entraîné une légère élévation ($< 0,3$ ng/mL) des concentrations plasmatiques de digoxine (mesurées par une technique de radio-immunodosage), par rapport aux concentrations obtenues avec l'administration conjointe de digoxine et d'un placebo.

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

Interactions médicament-aliment

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

Effets du médicament sur les constantes biologiques

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

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

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

Agents causant une interaction	Recommandations posologiques
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de la protéase du VIH Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistate Cyclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indiqués avec la simvastatine
Autres fibrates (à l'exception du fénofibrate) Vérapamil Diltiazem	La dose de simvastatine ne doit pas excéder 10 mg par jour.
Elbasvir Grazoprévir Amiodarone Amlodipine	La dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour
Acide fusidique	L'utilisation concomitante d'acide fusidique et de simvastatine n'est pas recommandée
Niacine (≥ 1 g/jour)	L'utilisation concomitante de niacine et de simvastatine n'est pas recommandée chez les patients asiatiques
Lomitapide	Chez les patients atteints d'HFho qui prennent de la

	simvastatine à raison de 80 mg par jour depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité musculaire, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 40 mg par jour. Chez les autres patients atteints d'HFho, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour.
Jus de pamplemousse	Éviter la consommation de jus de pamplemousse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les patients atteints d'HFho qui prennent du lomitapide en association avec de la simvastatine, la dose de simvastatine ne doit pas excéder 20 mg/jour ou, chez ceux qui reçoivent de la simvastatine à 80 mg/jour depuis un certain temps sans montrer de signe de toxicité

musculaire, 40 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hyperlipidémie

La dose initiale habituelle est de 10 mg par jour, en une seule prise, dans la soirée. Les patients qui ont besoin d'une réduction importante du LDL-C (plus de 45 %) peuvent amorcer le traitement à la dose de 40 mg par jour, en une seule prise, dans la soirée. Les patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée peuvent recevoir une dose initiale de 5 mg d'APO-SIMVASTATIN. L'ajustement de la posologie, s'il est nécessaire, devrait être réalisé conformément aux directives ci-dessus.

Posologie en pédiatrie (enfants de 10 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg une fois par jour, à prendre dans la soirée. La posologie recommandée est de 10 à 40 mg par jour; la dose maximale recommandée est de 40 mg par jour. La dose doit être personnalisée selon l'objectif thérapeutique recommandé (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Prévention des maladies cardiovasculaires

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

Considérations posologiques chez les populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Traitement concomitant

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose au moment habituel, il doit la prendre dès que possible, à moins qu'il soit presque le temps de prendre la dose suivante : il ne doit alors prendre que la dose

prescrite au moment indiqué. **Il ne faut pas prendre une double dose d'APO-SIMVASTATIN.**

SURDOSAGE

Pour savoir comment intervenir en cas d'un surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de sa région.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-SIMVASTATIN (simvastatine), une substance hypolipidémiante, est un dérivé de synthèse d'un produit de fermentation d'*Aspergillus terreus*.

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

La simvastatine possède une pharmacocinétique complexe (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Métabolisme : La simvastatine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales (isoforme 3A4 du système cytochrome P-450). Les principaux métabolites actifs de la simvastatine retrouvés dans le plasma humain sont l'acide β -hydroxylé, ainsi que quatre autres métabolites actifs (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver APO-SIMVASTATIN (simvastatine) à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-SIMVASTATIN en comprimés de 5 mg : Chaque comprimé pelliculé de couleur jaune clair, en forme de bouclier biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 5 » de l'autre, contient 5 mg de simvastatine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de doses unitaires de 30 comprimés.

APO-SIMVASTATIN en comprimés de 10 mg : Chaque comprimé pelliculé de couleur rose clair, en forme de bouclier biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 10 » de l'autre, contient 10 mg de simvastatine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de doses unitaires de 30 comprimés.

APO-SIMVASTATIN en comprimés de 20 mg : Chaque comprimé pelliculé de couleur pêche, en forme de bouclier, biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 20 » de l'autre, contient 20 mg de simvastatine. Offert en flacons de 100, 250 et 500 comprimés, et en emballages de doses unitaires de 30 comprimés.

APO-SIMVASTATIN en comprimés de 40 mg : Chaque comprimé pelliculé de couleur vieux rose, en forme de bouclier, biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 40 » de l'autre, contient 40 mg de simvastatine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de doses unitaires de 30 comprimés.

APO-SIMVASTATIN en comprimés de 80 mg : Chaque comprimé pelliculé de couleur vieux rose, en forme de capsule, biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 80 » de l'autre, contient 80 mg de simvastatine. Offert en flacons de 100 comprimés, et en emballages de 30 doses unitaires.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, et stéarate de zinc.

APO-SIMVASTATIN en comprimés de 5 mg et 20 mg contiennent de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés d'APO-SIMVASTATIN à 10 mg, à 20 mg, à 40 mg et à 80 mg contiennent en plus de l'oxyde ferrique rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

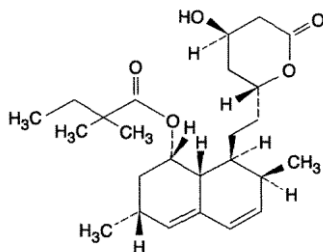
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Simvastatine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité :

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

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

ÉTUDES CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. L'ampleur et la vitesse d'absorption de la simvastatine ont été mesurées après l'administration par voie orale d'APO-SIMVASTATIN en comprimés de 80 mg ou de Zocor® en comprimés de 80 mg. Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés :

Sommaire des données de biodisponibilité comparative				
Simvastatine				
(une seule dose de 80 mg : 1 × 80 mg)				
Données mesurées à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
ASC _T (ng•h/mL)	60,8 66,7 (41)	62,9 73,3 (58)	96,7	88,6 – 105,5
ASC _I (ng•h/mL)	66,2 73,3 (44)	67,7 81,6 (66)	102,3	93,1 – 112,4
C _{max} (ng/mL)	11,1 12,8 (57)	12,9 15,1 (58)	85,9	77,0 – 95,9
T _{max} § (h)	2,00 (111)	1,98 (66)		
T _{1/2} § (h)	7,28 (38)	6,55 (39)		
* Apo-Simvastatin (simvastatine) en comprimés de 80 mg (Apotex inc.)				
† Zocor® (simvastatine) en comprimés de 80 mg (Merck Frosst Canada inc.) a été acheté au Canada.				
** D'après l'estimation des moindres carrés.				
§ Exprimé en moyennes arithmétiques (% CV) seulement.				

Études cliniques chez les adultes

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

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

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

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

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

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

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

* En soirée

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

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

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

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

Tableau 4. La simvastatine dans l'hypercholestérolémie familiale et non familiale (variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

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

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

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

Tableau 5. Simvastatine p/r à la cholestyramine
(variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

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

Dose maximale tolérée

Tableau 6. Simvastatine p/r à la cholestyramine
(variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

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

TABLEAU 7. Simvastatine p/r au gemfibrozil
(variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

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

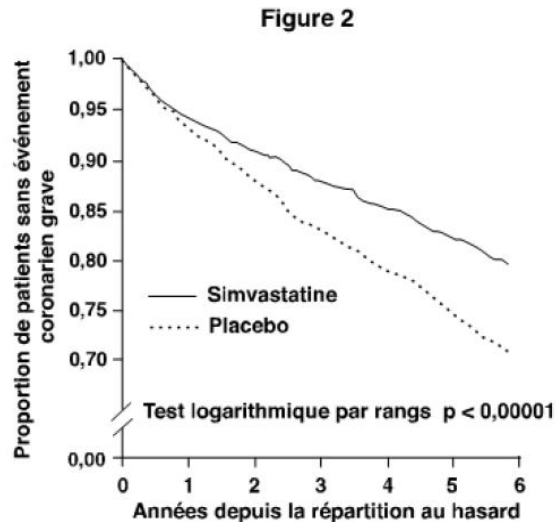
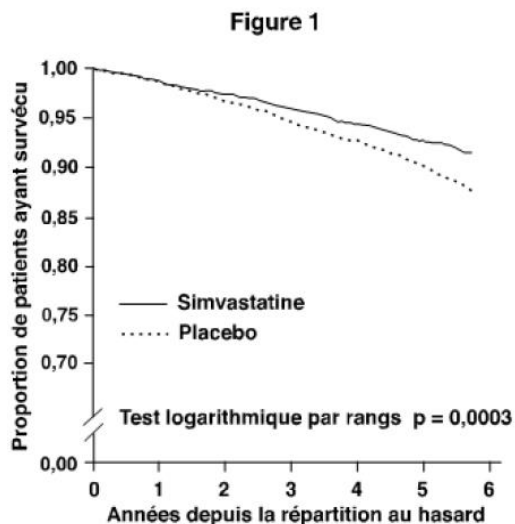
† (Groupe I, valeur initiale du LDL-C < 195 mg/dL)

†† (Groupe II, valeur initiale du LDL-C ≥ 195 mg/dL)

Les résultats obtenus ont montré que la simvastatine entraînait, à toutes les doses, des réductions du cholestérol plasmatique total, du LDL-cholestérol, du VLDL-cholestérol, des triglycérides et

du rapport cholestérol total/HDL-cholestérol significativement plus importantes que celles produites par la cholestyramine. La simvastatine a entraîné une hausse du HDL-cholestérol supérieure à celle observée avec la cholestyramine; cette hausse était toutefois inférieure à celle observée avec les fibrates comme le gemfibrozil. La simvastatine a aussi produit une réduction significativement plus importante du cholestérol plasmatique total et du LDL-cholestérol comparativement au gemfibrozil.

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



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

- Chez la plupart des patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, il est nécessaire de recourir à une association médicamenteuse si l'on veut obtenir une réduction optimale du cholestérol total et du LDL-cholestérol (voir RÉFÉRENCES).
- La tendance vers la réduction de la mortalité (inférieure de 19 % dans le groupe traité à la simvastatine par rapport au groupe placebo), ainsi que les réductions de même amplitude du nombre de patients ayant subi un événement coronarien grave et du nombre d'événements coronariens graves qui ont été observées chez les patients ayant présenté des symptômes d'insuffisance cardiaque au cours de l'étude 4S, ont été sensiblement les mêmes dans ce groupe que celles qui ont été obtenues chez l'ensemble des patients de l'étude.

Étant donné que seulement 57 décès sont survenus parmi les patients atteints d'**angine** de poitrine confirmée avant l'étude et que 53 décès sont survenus chez les **femmes**, l'effet de la simvastatine sur la mortalité dans ces sous-groupes n'a pu être évalué adéquatement. Toutefois, la tendance vers la réduction de la mortalité d'origine coronarienne et des événements coronariens graves observée dans ces sous-groupes a été analogue à celle notée chez l'ensemble des patients de l'étude.

L'étude HPS (*Heart Protection Study*) est une vaste étude multicentrique d'une durée moyenne de 5 ans, menée à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo auprès de 20 536 patients (10 269 ont reçu la simvastatine à 40 mg et 10 267 le placebo). Les patients âgés de 40 à 80 ans (97 % de race blanche) présentaient un risque élevé d'événements coronariens graves (c.-à-d. patients atteints de diabète ou ayant des antécédents d'accident ou de maladie vasculaire cérébrale, de maladie vasculaire périphérique ou souffrant d'une maladie coronarienne). Les taux de LDL-C ont été mesurés à l'aide d'une méthode d'analyse directe et les prélèvements ont été effectués sans tenir compte du moment de la prise d'aliments (réduction approximative de 5 % par rapport aux sujets à jeun). Au départ, 3 421 patients (17 %) présentaient un taux de LDL-C inférieur à 2,6 mmol/L (100 mg/dL), 7 068 patients (34 %), un taux entre 2,6 et 3,4 mmol/L (100 et 130 mg/dL) et 10 047 patients (49 %), un taux supérieur à 3,4 mmol/L (130 mg/dL).

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

Tableau 8. Résumé des résultats de l'étude HPS

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

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

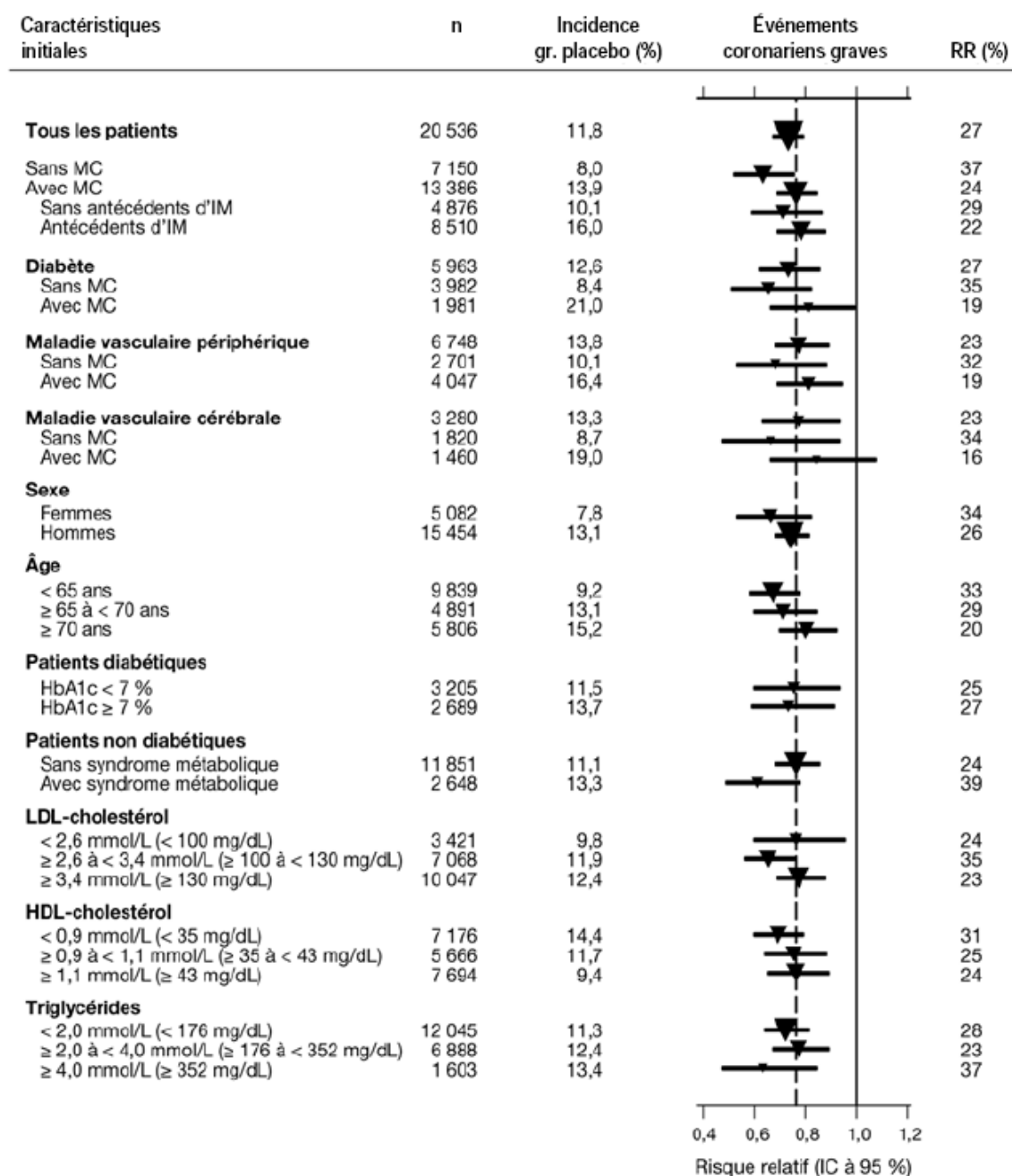
**Voir la figure 3 (résultats en fonction des caractéristiques initiales)

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

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

Figure 3.

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



MC = maladie coronarienne; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients dans chaque sous-groupe. Tous les sous-groupes ont été déterminés au départ. L'incidence dans le groupe placebo correspond au pourcentage de patients du groupe placebo qui ont subi au moins un événement coronarien grave durant l'étude. Les triangles inversés indiquent le risque relatif dans le groupe sous simvastatine, l'intervalle de confiance à 95 % étant représenté

par un trait. Lorsque le point décrivant l'estimation ponctuelle se situe à gauche de la ligne de l'unité, le résultat du paramètre observé est supérieur chez les patients ayant reçu un traitement avec la simvastatine. Au contraire, lorsque le point se situe à droite, le résultat du paramètre observé est supérieur chez les patients ayant reçu le placebo. La surface des triangles est proportionnelle au nombre de patients regroupés pour ce paramètre. La ligne pointillée verticale représente le point décrivant l'estimation ponctuelle du risque relatif dans toute la population de l'étude. $RR (\%) = \text{pourcentage de réduction du risque} : (1 - \text{risque relatif}) \times 100 \%$.

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

Figure 4
Diamètre luminal moyen
(Moyenne et erreur type)

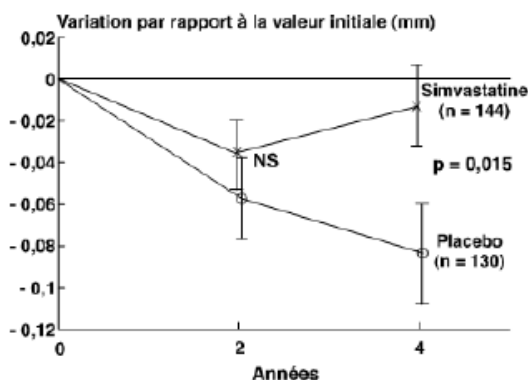
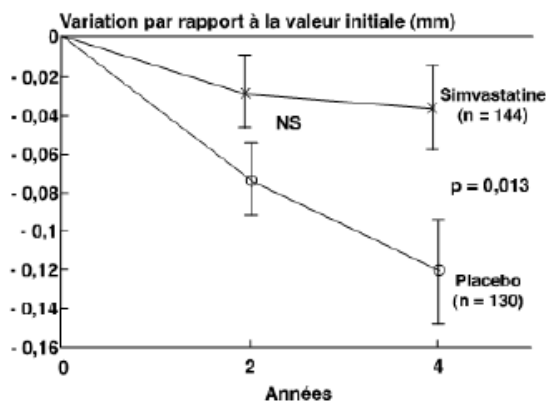


Figure 5
Diamètre luminal minimal
(Moyenne et erreur type)



Toutefois, les patients qui présentaient une hypercholestérolémie familiale hétérozygote n'étaient pas admissibles à l'étude MAAS (*Multicenter Anti-Atheroma Study*). Par conséquent, on ne sait pas dans quelle mesure les résultats de cette étude peuvent être appliqués à la sous-population de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

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

Dans une étude à double insu et contrôlée par placebo, 175 patients (99 adolescents et 76 adolescentes ayant eu leurs premières règles) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été répartis au hasard pour recevoir la simvastatine ou un placebo pendant 24 semaines (étude de base). Pour être admis à l'étude, les patients devaient présenter un taux initial de LDL-C de 4,14 à 10,36 mmol/L (160 à 400 mg/dL) et au moins un de leurs parents devait présenter un taux de LDL-C supérieur à 4,90 mmol/L (189 mg/dL). La dose de simvastatine (à prendre une fois par jour, dans la soirée) était de 10 mg pendant les 8 premières semaines, de 20 mg pour les 8 semaines suivantes, puis de 40 mg. Dans le cadre d'une phase de prolongation de 24 semaines, 114 patients ont choisi de poursuivre le traitement et ont reçu la simvastatine à 40 mg ou le placebo.

La simvastatine a entraîné une réduction significative du taux plasmatique de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides et d'apolipoprotéine B (voir le tableau 9). Les résultats à 48 semaines de la phase de prolongation étaient comparables à ceux observés au cours de l'étude initiale.

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

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

Tableau 9. Effets hypolipidémiants de la simvastatine chez les adolescents et adolescentes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote après 24 semaines de traitement

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'humain

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

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

On observe une baisse substantielle des apolipoprotéines B au cours du traitement avec la simvastatine. Étant donné que chaque particule de LDL contient une molécule d'apolipoprotéine B et que l'apolipoprotéine B n'est présente qu'en faible quantité dans les autres lipoprotéines, ceci permet de présumer que la simvastatine n'entraîne pas simplement une baisse du cholestérol provenant des LDL, mais également une réduction du nombre des particules de LDL en circulation. Cependant, au cours d'un traitement avec la simvastatine, la possibilité d'un changement dans la composition de la particule de LDL (rapport lipide/protéine) ne doit pas être exclue. La simvastatine provoque par ailleurs une hausse du HDL-cholestérol, de même qu'une baisse du VLDL-cholestérol et des triglycérides plasmatiques (voir les tableaux 2 à 6 sous ÉTUDES CLINIQUES).

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

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

Pharmacocinétique :

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

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

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

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

La simvastatine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales (isoforme 3A4 du cytochrome P-450). Les principaux métabolites actifs de la simvastatine retrouvés dans le plasma humain sont l'acide β -hydroxylé et quatre autres métabolites actifs. Les concentrations plasmatiques maximales pour les inhibiteurs actifs et les inhibiteurs totaux ont été atteintes 1,3 à 2,4 heures après l'administration de la dose. Bien que les doses thérapeutiques recommandées soient de 10 à 40 mg par jour, il n'y a pas eu de déviation importante concernant la linéarité de l'aire sous la courbe des inhibiteurs dans la circulation générale, avec des augmentations de la dose pouvant atteindre 120 mg. Dans les concentrations mesurées chez des sujets à jeun, le profil plasmatique des inhibiteurs n'a pas été modifié lorsque la simvastatine était administrée immédiatement avant un repas d'épreuve.

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

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

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe du diltiazem a augmenté de 2,7 fois l'exposition à la forme acide de la simvastatine, une hausse qui serait attribuable à son action inhibitrice sur le CYP3A4 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe de l'amlodipine a augmenté de 1,6 fois l'exposition à la forme acide de la simvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans une étude pharmacocinétique, l'administration conjointe d'une dose unique de 2 g de niacine à libération prolongée et de simvastatine à 20 mg a entraîné une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine et de la forme acide de la simvastatine (de 1,4 et de 1,6 fois, respectivement) et de la C_{\max} des concentrations plasmatiques de la forme acide de la simvastatine (de 1,8 fois) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lors d'une étude menée auprès de 12 sujets en bonne santé, la simvastatine administrée à la dose maximale de 80 mg n'a exercé aucun effet sur le métabolisme du midazolam et de l'érythromycine radiomarquée, par des substrats du CYP3A4. Ces résultats indiquent que la simvastatine n'est pas un inhibiteur du CYP3A4 et, par conséquent, qu'elle ne devrait pas agir sur les taux plasmatiques des autres médicaments métabolisés par le CYP3A4.

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

Pharmacologie chez l'animal

Cultures cellulaires :

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

Rats :

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

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

Chiens :

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

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

Parmi les chiens préalablement traités à la cholestyramine, cinq ont reçu par voie orale 1 mg/kg/jour de simvastatine dans leur ration alimentaire durant une période de 21 jours et quatre autres ont reçu 2 mg/kg/jour de simvastatine dans leur ration alimentaire durant une période de 24 jours. Ce traitement a entraîné une baisse additionnelle respective de 29,1 % et de 37,6 % du cholestérol total par rapport aux valeurs obtenues avec l'administration de cholestyramine.

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

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

Pharmacocinétique :

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Tableau 10. Toxicité aiguë

Simvastatine			
Espèce	Sexe	Voie d'adm.	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Femelle	Orale	4 411
Souris	Mâle	Orale	3 000
Souris	Femelle	Intrapéritonéale	798
Souris	Mâle	Intrapéritonéale	1 033
Souris	Femelle	Sous-cutanée	1 800
Souris	Mâle	Sous-cutanée	1 009
Rat	Femelle	Orale	> 5 000
Rat	Mâle	Orale	4 438
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	705
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	898
Rat	Femelle	Sous-cutanée	672
Rat	Mâle	Sous-cutanée	1 088
Chien	F/M	Orale	> 5 000
Forme acide di-hydroxylée à chaîne ouverte de la simvastatine L-654 969			
Souris	Femelle	Orale	1 820
Souris	Mâle	Orale	1 625
Rat	Femelle	Orale	1 280
Rat	Mâle	Orale	2 080

Toxicité subaiguë et chronique

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

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

	Espèces				
	Chien	Rat	Souris	Lapin	Singe
Foie	+	+	—	+	—
Thyroïde	—	+	—	NÉ	—
Rein	—	—	—	+	—
Vésicule biliaire	—	s.o.	—	+	—
(Eil (cristallin)	+	+	—	—	—
Estomac (<i>non glandulaire</i>)	s.o.	+	+	s.o.	s.o.
Testicules	+	—	—	—	—

NÉ = Non évalué

s.o. = Sans objet

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

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

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

Tableau 12. Simvastatine – Effets défavorables importants

	Dose minimale toxique (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
CHIENS		
Cataractes	50	10
Dégénérescence testiculaire	10	3
Élévation des transaminases sériques	2	ND
LAPINS		
Nécrose hépatocellulaire	50	30
Nécrose tubulaire rénale	50	30
Nécrose de la vésicule biliaire	90	50
RATS		
Atypie hépatocellulaire		
Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire		
Adénome des cellules folliculaires thyroïdiennes (femelles seulement)	25	5
Hépatomégalie (femelles seulement)	1	ND
Cataractes sous-capsulaires postérieures ou cataractes totales	25	5
	25	5
	120	90
SOURIS		
Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire	1	ND
Foie		
– Adénome hépatocellulaire	100	25
– Carcinome hépatocellulaire	100	25
Poumon		
– Adénome	100	25

ND = Non déterminé

Plusieurs études ont été menées dans le but précis de déterminer la relation entre les réactions défavorables de la simvastatine et l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, l'objectif étant d'avoir la perspective nécessaire pour évaluer les risques chez l'humain.

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

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

Clairement liés au mode d'action
<ul style="list-style-type: none"> • Modifications histomorphologiques du foie chez le rat • Nécrose du foie, du rein et de la vésicule biliaire chez le lapin • Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire chez les rongeurs
Probablement liés au mode d'action
<ul style="list-style-type: none"> • Élévation des transaminases sériques chez le chien • Cataractes chez le chien
Lien incertain ou inconnu avec le mode d'action
<ul style="list-style-type: none"> • Dégénérescence testiculaire chez le chien
Aucun lien avec l'inhibition de l'HMG-CoA réductase
<ul style="list-style-type: none"> • Hépatomégalie et hypertrophie de la thyroïde chez le rat • Adénome des cellules folliculaires thyroïdiennes chez le rat

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

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

Lors de deux études d'innocuité menées chez le chien, une dégénérescence testiculaire a été observée avec l'administration d'une dose de 30 mg/kg/jour et de 90 mg/kg/jour de simvastatine. Des études spécifiques destinées à vérifier la nature de ces changements n'ont pu apporter de réponse concluante, étant donné que ces effets sont peu reproductibles et qu'ils ne sont pas reliés à la dose, au taux sérique de cholestérol ou à la durée du traitement. Par ailleurs, aucun changement dans les taux d'androgènes et de gonadotrophines sériques n'a été relié au traitement à la simvastatine chez le chien. Une dose de 50 mg/kg/jour de simvastatine a été administrée à des chiens durant une période pouvant atteindre 2 ans, sans que l'on ait observé d'effet au niveau des testicules.

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

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

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

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

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

Études – Reproduction et effets tératogènes

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

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