

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

REDULIP 40 mg comprimé pelliculé sécable boîte de 30 et B90

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Simvastatine40.00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable

Excipient à effet notoire: Lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

A/ Hypercholestérolémies :

- Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.
- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

B/ Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs (cf Pharmacodynamie).

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires.

Hypercholestérolémies :

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par Redulip. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie recommandée de Redulip est de 40 mg/jour administrés le soir ou de 80 mg/jour répartis en 3 prises : 20 mg, 20 mg et 40 mg le soir. Redulip doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants, par exemple aphérèse des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire :

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de Redulip est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés :

Redulip est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de Redulip doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.

Chez les patients prenant de la ciclosporine, du gemfibrozil, d'autres fibrates (excepté le fénofibrate) ou de la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), en association avec Redulip, la posologie de Redulip ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone ou du vérapamil, en association avec Redulip, la posologie de Redulip ne doit pas dépasser 20 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

Posologie chez l'insuffisant rénal :

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Utilisation chez le sujet âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, Redulip n'est pas recommandé pour une utilisation pédiatrique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine, tétracycline et rifampicine) : cf Interactions.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteinte musculaire/rhabdomyolyse :

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobulinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG Co-A réductase.

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est lié à la dose. L'incidence dans les essais cliniques, dans lesquels les patients étaient soigneusement surveillés et où étaient exclus certains médicaments pouvant donner des interactions, a été d'environ 0,03 % avec 20 mg, de 0,08 % avec 40 mg et 0,4 % avec 80 mg.

Dosage de la créatine phosphokinase :

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale ($> 5 \times$ LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement :

Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine, ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et qu'ils doivent signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés (> 70 ans) ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie non contrôlée ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté ;
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibraté ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement :

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est < 5 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Le traitement par simvastatine doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la téliithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil et la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de téliithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (cf Contre-indications et Interactions). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la téliithromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et

Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le gemfibrozil, ou la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour). L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la niacine ou la ciclosporine doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

En cas de prescription de fénofibrate et de simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément peut entraîner des atteintes musculaires.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

Effets hépatiques :

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques ($> 3 \times$ LSN) sont survenues chez quelques patients adultes recevant de la simvastatine. Lorsque la simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs avant traitement.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si indiqué cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de $3 \times$ LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement.

La simvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Comme pour d'autres médicaments hypolipémiants, des élévations modérées ($< 3 \times$ LSN) des transaminases sériques ont été signalées lors d'un traitement par la simvastatine. Ces élévations, survenues peu de temps après l'instauration du traitement, ont été souvent transitoires et n'ont pas été accompagnées de symptomatologie clinique. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

Excipient :

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques :

Interactions avec des médicaments hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls :

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates et la niacine (acide nicotinique), ≥ 1 g/jour. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (cf ci-dessous Interactions pharmacocinétiques et rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates.

Interactions pharmacocinétiques :

Les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :	
Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : - Itraconazole - Kétoconazole - Érythromycine - Clarithromycine - Télithromycine - Inhibiteurs des protéases du VIH - Néfazodone	Contre-indication avec la simvastatine
- Gemfibrozil	Association déconseillée. Si nécessaire, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
- Ciclosporine - Danazol - Autres fibrates (excepté le fénofibrate) - Niacine (≥ 1 g/jour)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
- Amiodarone - Vérapamil	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine
- Diltiazem	Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine
- Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :**- Interactions impliquant le CYP3A4 :**

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG Co-A réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, et la néfazodone. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le

métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

- Ciclosporine :
Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine en particulier avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients dont le traitement comporte de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la ciclosporine augmente les ASC de la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.
- Danazol :
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Gemfibrozil :
Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Amiodarone et vérapamil :
L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone.
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- Diltiazem :
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- Jus de pamplemousse :
Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante

d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Redulip est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à Redulip ou à un autre inhibiteur de la HMG Co-A réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation $\geq$ à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base. Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant Redulip ou un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par Redulip peut réduire les taux foetaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, Redulip ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui envisage de l'être ou qui pense l'être. Le traitement par Redulip doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (cf Contre-indications).

Allaitement :

On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant Redulip ne doivent pas allaiter (cf Contre-indications).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Redulip n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20 536 patients) et 4S (4444 patients) :cf Pharmacodynamie.

Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces

effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (cf Pharmacodynamie) incluant 20 536 patients traités par Redulip 40 mg/jour (n = 10 269) ou recevant un placebo (n = 10 267), les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8 % chez les patients sous Redulip 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été < 0,1 % chez les patients traités par Redulip 40 mg/jour. Une élévation des transaminases (> 3 x LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par Redulip 40 mg/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent (> 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Rare : anémie.

Troubles du système nerveux :

Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.

Troubles gastro-intestinaux :

Rare : constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires :

Rare : hépatite/ictère.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Rare : rash, prurit, alopecie.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

Rare : myopathie, rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), myalgies, crampes musculaires.

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Rare : asthénie.

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-oedème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations :

Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyl transpeptidase) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Effets hépatiques ; élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK.

4.9. Surdosage

A ce jour, quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; des mesures thérapeutiques générales (symptomatiques et de soutien) doivent être prises

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (code ATC : C10AA01).

Après administration orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG Co-A en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol, qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la Simvastatine. En outre, la Simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante :

Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par la Simvastatine ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par la Simvastatine 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par la simvastatine 40 mg/jour, comparé à un placebo, a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) versus 6,9 % (707 patients) ; $p = 0,0005$ soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. La simvastatine a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). La simvastatine a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes.

La simvastatine a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, La Simvastatine a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de cholestérol-LDL inférieure 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par Redulip sur la mortalité totale a été évalué chez 4444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par la Simvastatine 20-40 mg/jour ($n = 2221$) soit par un placebo ($n = 2223$) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. La simvastatine a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, La simvastatine a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, La simvastatine a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non

fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée :

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo : 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée. Sa biodisponibilité (absolue) varie entre 64 et 80 %. Le pic plasmatique est tardif, survenant 6 à 12 heures après la prise. Le volume de distribution est de 21 l/kg. La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration.

L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines. Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques d'amlodipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique, la demi-vie d'élimination terminale étant inchangée. Une augmentation de la demi-vie est observée en cas d'insuffisance hépatique. Chez le patient insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide ascorbique, amidon de maïs prégélatinisé, butylhydroxyanisole, cellulose microcristalline, acide citrique monohydraté, Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, opadry OY-34997 rose, opadry OY-22920 jaune.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blisters thermoformés en PVC transparent/Aluminium

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

REDULIP 40 mg comprimé pelliculé sécable B/30 : 9013522

REDULIP 40 mg comprimé pelliculé sécable B/90 : 9013523

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

REDULIP 40 mg comprimé pelliculé sécable B/30 :

- AMM du 21/04/2008
- Dernier renouvellement d'AMM : 09/05/2013

REDULIP 40 mg comprimé pelliculé sécable B/90 :

- AMM du 04/11/2011
- Dernier renouvellement d'AMM : 28/11/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)