|  |  |
| --- | --- |
| simvastatine  | **INTERACTIONS** [(début page)](#pub)  |

**Interactions médicamenteuses :**
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

***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. 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 les rubriques Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et 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. En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (>= 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

***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 et Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

|  |
| --- |
| Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :  |
| Médicaments  | Recommandations de prescription  |
| Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 :- Itraconazole- Kétoconazole- Posaconazole- Érythromycine- Clarithromycine- Télithromycine- Inhibiteurs des protéases du VIH (tels que nelfinavir)- 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) | 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- Amlodipine | Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine  |
| - Acide fusidique | Surveiller étroitement les patients. Le traitement par simvastatine pourra être temporairement interrompu.  |
| - Jus de pamplemousse | Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine  |

*Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :*

* Interactions impliquant les inhibiteurs du 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, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), 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, le posaconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, 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 : fluconazole, ciclosporine, vérapamil ou diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie et Mode d'administration, Interactions).
* Fluconazole :
De rares cas de rhabdomyolyses ont été rapportés lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fluconazole (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
* 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 et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour chez les patients recevant également de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, 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 et Mode d'administration, Mises en garde et 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 et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).
* Amiodarone :
L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone et simvastatine, à moins que le bénéfice clinique attendu ne soit supérieur au risque majoré d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
* Inhibiteurs calciques :
	+ Vérapamil : Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil et de 40 ou 80 mg de simvastatine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). 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 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 : Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). 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 (cf Mises en garde et 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.
	+ Amlodipine : Les patients traités de façon concomitante par de l'amlodipine et 80 mg de simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Le risque d'atteinte musculaire n'était pas augmenté chez les patients prenant une dose de 40 mg de simvastatine en association à de l'amlodipine. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients traités par l'amlodipine et la simvastatine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne soit supérieur au risque accru d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
* Niacine (acide nicotinique) : En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (>= 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire ont été observés. Dans une étude pharmacocinétique, lorsqu'une dose de 20 mg de simvastatine est associée à une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée, il est observé une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine et de la simvastatine acide ainsi que de la Cmax de la simvastatine acide plasmatique.
* Acide fusidique :
Le risque d'atteinte musculaire peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique et d'une statine dont la simvastatine. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec la simvastatine. Un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé. Si cela s'avère nécessaire, les patients traités par acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
* 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.
* Colchicine :
Des cas d'atteintes musculaires et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors d'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Un suivi clinique étroit est recommandé chez les patients prenant cette association.
* Rifampicine :
La rifampicine étant un inducteur puissant du CYP P450 3A4, l'efficacité de la simvastatine peut diminuer chez des patients traités à long terme (par exemple pour le traitement de la tuberculose) par la rifampicine en association avec la simvastatine. Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) pour la simvastatine acide a été diminuée de 93 % avec l'administration concomitante de rifampicine.

*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.

Anticoagulants oraux :

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines) : le temps de prothrombine, exprimé en INR, est passé d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K. Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.