

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIMVASTATINA DOC 10 mg compresse rivestite con film

SIMVASTATINA DOC 20 mg compresse rivestite con film

SIMVASTATINA DOC 40 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di simvastatina

Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina

Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina

Eccipienti con effetti noti:

Quantità di lattosio:

SIMVASTATINA DOC 10 mg contiene 65,7 mg di lattosio monoidrato per compressa

SIMVASTATINA DOC 20 mg contiene 131,5 mg di lattosio monoidrato per compressa

SIMVASTATINA DOC 40 mg contiene 292,9 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

SIMVASTATINA DOC 10 mg, compresse ovali, biconvesse, rivestite con film, color arancio-chiaro e incise su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

SIMVASTATINA DOC 20 mg compresse ovali, biconvesse, rivestite con film e colore marrone chiaro.

SIMVASTATINA DOC 40 mg, compresse ovali, biconvesse, rivestite con film e color rosso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Ipercolesterolemia*

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es., esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

##### *Prevenzione cardiovascolare*

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive (vedere il paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg/die di simvastatina somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Gli aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio

di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

#### *Ipercolesterolemia*

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con SIMVASTATINA DOC. Il dosaggio iniziale è abitualmente di 10- 20 mg/die somministrato in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria un'ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45 %) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

#### *Ipercolesterolemia familiare omozigote*

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio raccomandato è SIMVASTATINA DOC 40 mg/die alla sera. In questi pazienti SIMVASTATINA DOC deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

Nei pazienti che assumono lomitapide in concomitanza con SIMVASTATINA DOC, la dose di SIMVASTATINA DOC non deve superare 40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

#### *Prevenzione cardiovascolare*

La dose abituale di SIMVASTATINA DOC è da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola alla sera in pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata simultaneamente alla dieta ed all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

#### *Terapia concomitante*

SIMVASTATINA DOC è efficace da sola o in associazione ai sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire o > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono SIMVASTATINA DOC in concomitanza a fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, il dosaggio di SIMVASTATINA DOC non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil, diltiazem o prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir in concomitanza a SIMVASTATINA DOC, la dose di SIMVASTATINA DOC non deve superare i 20 mg/die. (Vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Compromissione renale*

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con insufficienza renale moderata. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), dosaggi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutati e, se ritenuti necessari, somministrati con cautela.

#### *Anziani*

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

#### *Popolazione pediatrica*

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi al secondo stadio Tanner e superiore e ragazze dopo almeno un anno dal menarca, tra 10 e 17 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, alla sera. Bambini e adolescenti devono

essere messi a dieta standard ipocolesterolemizzante prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve essere continuata durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo di dose raccomandato è 10-40 mg/giorno; la dose massima raccomandata è di 40 mg/giorno. Le dosi devono essere individualizzate in funzione dell'obiettivo terapeutico, come consigliato dalle raccomandazioni nel trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più.

L'esperienza con SIMVASTATINA DOC nei bambini in età prepubere è limitata.

Modo di somministrazione

SIMVASTATINA DOC va somministrata per via orale. SIMVASTATINA DOC può essere somministrata come dose singola alla sera.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- In pazienti con IF omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di SIMVASTATINA DOC > 40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### *Miopatia/rabdomiolisi*

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore muscolare, dolorabilità o debolezza associati ad innalzamenti dei livelli della creatin-chinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma. La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e si sono molto raramente verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma (cioè, elevati livelli plasmatici di simvastatina e simvastatina acida), che possono essere dovuti, in parte, a farmaci interagenti che interferiscono con il metabolismo e/o le vie del trasportatore della simvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. In un database di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con SIMVASTATINA DOC, dei quali 24.747 pazienti (circa il 60%) arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi i pazienti sono stati attentamente monitorati e sono stati esclusi alcuni medicinali in grado di provocare interazioni.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con SIMVASTATINA DOC 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto a un'incidenza dello 0,02% riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopatia è più elevato nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto alle altre terapie a base di statine con efficacia simile nel ridurre il C-LDL. Pertanto, la dose di 80 mg di SIMVASTATINA DOC deve essere usata soltanto in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi del trattamento con dosi più basse e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina o un regime alternativo a base di statine con un più basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco (vedere sotto Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i medicinali e i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).

In uno studio clinico nel quale pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die (follow up mediano di 3,9 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,05% per i pazienti non cinesi (n = 7.367) rispetto allo 0,24% per i pazienti cinesi (n = 5.468). Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, si deve usare cautela quando si prescrive la simvastatina a pazienti asiatici e si deve necessariamente utilizzare la dose più bassa.

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi SIMVASTATINA DOC deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

#### *Ridotta funzionalità delle proroetine di trasporto*

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina acida e accrescere il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C. I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, hanno un'aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato a un alto dosaggio (80 mg) di simvastatina è di circa l'1% in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele C omozigote (detto anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15% di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5%. Il rischio relativo è 0,3% in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione beneficio-rischio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti e le alte dosi, in quelli in cui si riscontra il genotipo CC, dovrebbero essere evitate. Tuttavia, l'assenza di questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.

#### *Misurazione dei livelli di creatin chinasi*

I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per conferma dei risultati.

### *Prima del trattamento*

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano il dosaggio della stessa devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza non spiegabili.

Si deve agire con cautela con i pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

- Anziani (età  $\geq 65$  anni)
- Sesso femminile
- Compromissione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcol.

In tali situazioni occorre valutare il rischio del trattamento in relazione al possibile beneficio e si raccomanda un monitoraggio clinico del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disturbi muscolari durante il trattamento con un fibrato od una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte i limiti superiori della norma), non deve essere iniziato il trattamento.

### *Durante il trattamento*

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore, debolezza o crampi muscolari senza causa apparente, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte i limiti superiori della norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Si deve considerare l'interruzione del trattamento, inoltre, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultano inferiori a 5 volte i limiti superiori della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune Mediated Necrotizing Myopathy, -IMNM-) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale persistente e da elevati livelli di creatininchinasi sierici, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine (vedere paragrafo 4.8).

Se la sintomatologia regredisce e i livelli di CK tornano alla normalità si può prendere in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa al più basso dosaggio e sotto stretto monitoraggio.

In pazienti in cui il dosaggio è stato aggiustato a 80 mg è stato riscontrato un più alto tasso d'incidenza di miopatia. Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente poiché essi potrebbero essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna certezza che tale monitoraggio possa prevenire la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi chirurgici di elezione importanti e in caso di comparsa di qualsiasi condizione medica o chirurgica importante.

*Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i medicinali (vedere anche il paragrafo 4.5)*

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat) e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con alcune dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con statine (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con IF omozigote, questo rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza per quanto riguarda agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante il corso del trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

L'uso di simvastatina e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumento del rischio di miopatia e rhabdomiolisi, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia con simvastatina e altri fibrati, eccetto il fenofibrato. (Vedere paragrafi 4.2 e 4.5) Si deve agire con cautela quando viene prescritto il fenofibrato con la simvastatina, in quanto entrambi i medicinali possono causare miopatia se somministrati da soli.

La simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni di acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare. La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg/die con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato. Nei pazienti con IF omozigote, l'uso combinato di

simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con lomitapide deve essere evitato. (Vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

I pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumento del rischio di miopatia. In caso di co-somministrazione di simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC da circa 2 a 5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose di simvastatina. Per alcuni moderati inibitori del CYP3A4 ad esempio il diltiazem, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori di BCRP (ad es. elbasvir e grazoprevir) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia; pertanto, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di simvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata; tuttavia, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (>1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che ha coinvolto pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare e con livelli di C-LDL ben controllati con simvastatina 40 mg/die con o senza ezetimibe 10 mg, non vi è stato alcun beneficio aggiuntivo sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (1 g/die). Pertanto, i medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono soppesare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno e sintomo di dolore, sensibilità o debolezza muscolare, in particolare durante i mesi iniziali della terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale viene aumentata.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10 mg/40 mg rispetto all'1,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10 mg/40 mg co-somministrate con acido nicotinico/laropirant 2.000 mg/40 mg a rilascio modificato. Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, poiché l'incidenza di miopatia è più alta nei pazienti cinesi rispetto ai non cinesi, la somministrazione concomitante di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (1 g/die) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlato alla niacina. Sebbene acipimox non sia stato studiato, il rischio di effetti tossici correlati ai muscoli può essere simile a quello della niacina.

## *Daptomicina*

Sono stati segnalati casi di miopatia e/o rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina) e daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori della HMG-CoA reduttasi con la daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia e/o rhabdomiolisi se somministrati singolarmente. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di SIMVASTATINA DOC in pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di daptomicina per ottenere ulteriori informazioni sulla potenziale interazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio (vedere paragrafo 4.5).

## *Effetti epatici*

Durante gli studi clinici, in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina, si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a  $> 3 \times$  LSN). Quando in questi pazienti il farmaco è stato interrotto o sospeso, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di eseguire in tutti i pazienti gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (per es., ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta a quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche ed in questi pazienti le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a tre volte il limite massimo della norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa. Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra Miopatia/rhabdomiolisi).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, compresa la simvastatina. Qualora si verifichi un grave danno epatico con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con SIMVASTATINA DOC interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con SIMVASTATINA DOC.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità sostenute di alcool.

Come con altri farmaci ipolipemizzanti, a seguito di trattamento con simvastatina, sono stati segnalati aumenti moderati delle transaminasi sieriche (inferiori a 3 volte il limite superiore della norma). Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio del trattamento con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia.

## *Diabete mellito*

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e, in alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso alla terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento.

I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6-6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

#### *Malattia interstiziale polmonare*

Con alcune statine, compresa simvastatina, sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale, specialmente a seguito di terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento delle condizioni generali (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una patologia polmonare interstiziale, si deve interrompere la terapia con statina.

#### *Popolazione pediatrica*

In pazienti tra 10 e 17 anni di età, affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, sicurezza ed efficacia di simvastatina sono state valutate in uno studio clinico controllato su adolescenti maschi al secondo stadio Tanner e superiore, e femmine dopo almeno un anno dal menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno mostrato un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori a 40 mg. In questo studio controllato limitato non si è evidenziato nessun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti maschi o femmine o nessun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle femmine (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Le adolescenti devono essere indirizzate verso un appropriato metodo contraccettivo durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). L'efficacia e la sicurezza non sono state studiate in pazienti di età inferiore a 18 anni per periodi superiori a 48 settimane, e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale rimangono ignoti. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni di età, né in bambini in età prepubere né in bambine prima del menarca.

#### *Eccipiente*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Molteplici meccanismi possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe, che inibiscono alcuni enzimi (ad es. CYP3A4) e/o le vie dei trasportatori (ad es. OATP1B), possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono determinare un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i farmaci usati in concomitanza per ottenere ulteriori informazioni sulle loro potenziali interazioni con simvastatina e/o sulle potenziali alterazioni degli enzimi o dei trasportatori e sui possibili aggiustamenti della dose e dei regimi posologici.

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su adulti.

#### **Interazioni farmacodinamiche**

*Interazioni con medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopatia, quando somministrati da soli.*

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati. In aggiunta, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto "Interazioni farmacocinetiche" e paragrafi 4.3 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati

in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico ( $\geq 1$  g/die) (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione di agenti interagenti (ulteriori dettagli sono forniti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

### Interazioni tra medicinali associate ad un aumentato rischio di miopatia/rabdomiolisi

Sostanze che possono provocare interazioni	Raccomandazioni per la prescrizione
<b>Inibitori potenti del CYP3A4</b> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori delle proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) Bocoprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicati con simvastatina.
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare la dose di 10 mg di simvastatina al giorno.
Acido Fusidico	Non raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare la dose di 20 mg di simvastatina al giorno.
Lomitapide	Nei pazienti con IF omozigote, non superare 40 mg/die di simvastatina
Daptomicina	Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di simvastatina in pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
	Non superare la dose di 40 mg di simvastatina

Ticagrelor	al giorno. Non sono raccomandate dosi superiori a 40 mg al giorno di simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina.

### *Effetti di altri medicinali sulla simvastatina*

#### *Interazioni che coinvolgono inibitori del CYP3A4*

Simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione al metabolita acido.

Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio, nelfinavir), boceprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata, come pure con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori, meno potenti, del CYP3A4: fluconazolo, ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Fluconazolo*

Sono stati segnalati rari casi di rabdomiolisi associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e fluconazolo (vedere il paragrafo 4.4).

#### *Ciclosporina*

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina con simvastatina; pertanto, l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

#### *Danazolo*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con simvastatina; pertanto, l'uso con danazolo è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte, forse a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione e/o OATP1B1 (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

#### *Acido fusidico*

Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o difarmacocinetica o di entrambe) non è ancora noto. Ci sono state

segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti che hanno ricevuto questa associazione. La co somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti.

Se il trattamento per via sistemica con acido fusidico è necessario, il trattamento con SIMVASTATINA DOC deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico.

**Vedere anche paragrafo 4.4.**

#### *Amiodarone*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone.

Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amiodarone, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

#### *Calcio-antagonisti*

- Verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo a un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido, presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil.

- Diltiazem

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere il paragrafo 4.4).

In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte dell'esposizione al metabolita acido, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem.

- Amlodipina

I pazienti in terapia concomitante con amlodipina e simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione al metabolita acido.

Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amlodipina.

#### *Lomitapide*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, in pazienti con IF omozigote, la dose di simvastatina non deve superare 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con lomitapide.

**Inibitori moderati del CYP3A4:** I pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1: La simvastatina acida è un substrato della proteina di trasporto OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali che sono inibitori della proteina di trasporto OATP1B1 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida e ad un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP): La somministrazione concomitante di medicinali inibitori di BCRP, inclusi prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir, può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Niacina (acido nicotinic)*

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ( $\geq 1$  g/die). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di una dose singola di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di simvastatina 20 mg ha provocato nelle concentrazioni plasmatiche un lieve incremento dell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e della C<sub>max</sub> di simvastatina acida.

#### *Succo di pompelmo*

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità di succo di pompelmo (più di un litro al giorno) ha dato luogo ad un aumento di 7 volte dell'esposizione del metabolita acido della simvastatina. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata.

#### *Colchicina*

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina nei pazienti con insufficienza renale. Si consiglia un attento monitoraggio clinico dei pazienti che assumono questa associazione.

#### *Daptomicina*

Il rischio di miopatia e/o rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante degli inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina) e daptomicina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Rifampicina*

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti in terapia a lungo termine con rifampicina (ad esempio nel trattamento della tubercolosi) possono riscontrare una riduzione dell'efficacia di simvastatina. In uno studio farmacocinetico su volontari sani, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC) per simvastatina acida risultava ridotta del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

#### *Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali*

La simvastatina non esercita un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche di sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4.

#### *Anticoagulanti orali*

In due studi clinici, uno in volontari sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4, rispettivamente, nei volontari e nei pazienti in studio. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici.

Se il dosaggio di simvastatina viene modificato o la somministrazione viene interrotta, si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

SIMVASTATINA DOC è controindicata durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.3).

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con SIMVASTATINA DOC nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte a simvastatina durante il primo trimestre o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con SIMVASTATINA DOC può ridurre nel feto i livelli di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo.

L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, SIMVASTATINA DOC non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con SIMVASTATINA DOC deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato accertato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

##### *Allattamento*

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e poiché possono verificarsi reazioni avverse serie, le donne che assumono SIMVASTATINA DOC non devono allattare (vedere il paragrafo 4.3).

##### *Fertilità*

Non sono disponibili dati di studi clinici relativi agli effetti della simvastatina sulla fertilità nell'uomo. La simvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

SIMVASTATINA DOC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nell'esperienza post-marketing, deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiro durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le frequenze dei seguenti effetti avversi, segnalati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post marketing, sono classificate sulla base della valutazione dei loro tassi di incidenza nel corso di ampi studi clinici a lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20.536 e 4.444 pazienti rispettivamente (vedere paragrafo 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo eventi avversi seri oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli effetti avversi elencati sotto. In questi studi, se i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina risultavano minori o simili a quelli relativi al placebo e vi erano segnalazioni di eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC 40 mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. La frequenza di interruzione del trattamento dovuta ad effetti indesiderati è risultata paragonabile (4,8% nei pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (superiori a 3 volte il limite superiore della norma con conferma attraverso test ripetuti) nello 0,21% (n=21) dei pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC 40 mg rispetto allo 0,09% (n=9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Raro: anemia.

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: anafilassi

##### *Disturbi psichiatrici*

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: compromissione della memoria.

Non nota: Miastenia gravis

##### *Patologie dell'occhio*

Raro: visione offuscata, compromissione della visione

Non nota: Miastenia oculare

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non nota: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie gastrointestinali*

Raro: stipsi, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

### *Patologie epatobiliari*

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Molto raro: eruzioni lichenoidi da farmaco

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: miopatia\*(inclusa miosite), rabdomiolisi (con o senza insufficienza renale acuta) (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari.

\* In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente in pazienti trattati con SIMVASTATINA DOC 80 mg/die rispetto a pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,02%, rispettivamente).

Molto rara: rottura muscolare

Non nota: tendinopatia, talvolta complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)\*\*

\*\*Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; biopsia muscolare che mostra

una miopatia necrotizzante senza una significativa infiammazione; miglioramento con agenti immunosoppressivi (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Molto raro: ginecomastia

Non nota: disfunzione erettile.

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Raro: astenia.

È stata segnalata raramente una apparente sindrome da ipersensibilità che ha incluso alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della VES, artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

### *Esami diagnostici*

Raro: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamil transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumento della fosfatasi alcalina, aumento dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti della HbA 1 c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compreso SIMVASTATINA DOC.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (ad es. perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statine, inclusa la simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non gravi, e reversibili dopo l'interruzione della terapia con statina, con tempi variabili per l'insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e la risoluzione dei sintomi (mediana di 3 settimane).

I seguenti ulteriori eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disturbi del sonno compresi incubi
- 
- disfunzione sessuale
- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze dopo almeno un anno dal menarca) dai 10-17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con SIMVASTATINA DOC è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Fino ad oggi è stato segnalato un numero limitato di casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze. Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In questo caso devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi.

Codice ATC: C10AA01.

#### *Meccanismo d'azione*

A seguito di ingestione orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzato nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida e ha una potente attività inibitoria sulla HMG-CoA reduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, una reazione precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzata principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione di LDL di può

coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo dell'C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre, simvastatina aumenta moderatamente l'C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di queste alterazioni i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL e C-LDL e C-HDL sono ridotti.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD) o cardiopatia coronarica esistente*

Nell'Heart Protection Study (HPS) sono stati studiati gli effetti della terapia con simvastatina su 20.536 pazienti (40-80 anni) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con simvastatina 40 mg/die e 10.267 con placebo per una durata media di 5 anni. Al basale 6.793 pazienti (33%) avevano livelli dell'C-LDL al di sotto dei 116 mg/dL; 5.063 pazienti (25%) avevano livelli compresi fra 116 mg/dL e 135 mg/dL; e 8.680 pazienti (42%) avevano livelli superiori a 135 mg/dL.

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo;  $p=0.0003$ ), a causa di una riduzione del 18% del tasso di decesso coronarico (587 [5,7 %] vs 707 [6,9 %];  $p=0,0005$ ; riduzione dell'1,2% del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un end-point composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27% ( $p<0,0001$ ). La simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascularizzazione coronarica (inclusi i by-pass coronarici o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascularizzazione periferica e di altre procedure di rivascularizzazione non coronarica del 30% ( $p<0,0001$ ) e del 16% ( $p=0,006$ ), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ( $p<0,0001$ ) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ( $p < 0,0001$ ). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascularizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ( $p=0,0293$ ). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale al basale di 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e simvastatina 20-40 mg/die (n 2221) o placebo (n 2223) per una durata mediana di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto 3,3%). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34 %. Inoltre, simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statistica significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

### *Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata*

Negli studi di confronto su efficacia e sicurezza di simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state del 30, 38, 41 e 47%, rispettivamente. Negli studi sui pazienti con iperlipidemia combinata (mista) su simvastatina 40 mg e 80 mg le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state del 28 e del 33% (placebo: 2%), rispettivamente, e gli incrementi medi del C-HDL sono stati del 13 e del 16% (placebo: 3%), rispettivamente.

### *Popolazione Pediatrica*

In uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, 175 pazienti (99 maschi al secondo stadio Tanner e superiore e 76 femmine dopo almeno un anno dal menarca), di 10-17 anni di età (età media 14,1 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati con simvastatina o placebo per 24 settimane (studio di base). L'inclusione nello studio richiedeva un livello di base di LDL-C colesterolo tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con livello di LDL-C >189 mg/dL. La dose di simvastatina (una volta al giorno, alla sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg da allora in poi. In un'estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per proseguire la terapia e hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.

La simvastatina ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di LDL-C, TG e Apo B. I risultati dell'estensione a 48 settimane erano comparabili a quelli osservati nello studio di base. Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo Simvastatina 40 mg è stato ottenuto il valore medio di CLDL di 124,9 mg/di (range: 64,0-289,0 mg/di) rispetto a 207,8 mg/di (range: 128,0-334,0 mg/di) ottenuto nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (a dosi crescenti da 10 a 20 e fino a 40 mg al giorno, ad intervalli di 8 settimane), simvastatina ha ridotto la concentrazione media di LDL-C del 36,8% (placebo: incremento dell'1,1% rispetto al basale), Apo-B del 32,4% (placebo: 0,5%), la mediana dei livelli di TG del 7,9% (placebo 3,2%) ed ha aumentato la media dei livelli di HDL-C dell'8,3% (placebo: 3,6%). Nei bambini con HeFH non sono noti i benefici a lungo termine di Simvastatina sugli eventi cardiovascolari. Nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di dosaggi superiori a 40 mg al giorno. Nell'infanzia non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nel ridurre morbilità e mortalità vista negli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Simvastatina è un lattone inattivo prontamente idrolizzato in vivo nella forma beta-idrossiacida corrispondente, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi ha luogo principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi a livello del plasma umano è molto lenta.

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate negli adulti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in bambini e adolescenti.

### *Assorbimento*

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta ad un estensivo processo di estrazione primaria a livello epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene

raggiunta 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcuna accumulazione del farmaco dopo dosaggio multiplo.

#### *Distribuzione*

Simvastatina ed il suo metabolita attivo sono legate alle proteine in misura superiore al 95%.

#### *Eliminazione*

Simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti di simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e 4 altri metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.

La simvastatina acida è attivamente trasportata negli epatociti tramite il carrier OATP1B1.

La simvastatina è un substrato della proteina BCRP trasportatrice di efflusso.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Polimorfismo SLC01B1*

Portatori del gene SLC01B1 allele c.521T>C hanno un'attività OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, simvastatina acida, è 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e 221% nei portatori omozigoti (CC), rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo SLC01B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base di studi animali convenzionali su farmacodinamica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità e carcinogenicità non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina (E460)

amido pregelatinizzato

butilidrossianisolo (E320)

acido ascorbico (E300)

acido citrico (E330)

silice colloidale anidra (E551)

talco (E553b)

magnesio stearato (E470b)

Rivestimento con film:

ipromellosa (E464)  
ferro ossido rosso (E 172)  
ferro ossido giallo (E 172)  
trietilcitrato (E 1505)  
titanio biossido (E 171)  
talco (E553b)  
povidone (E 1201)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/PVDC/Al in scatole di cartone.

SIMVASTATINA DOC 10 mg: 20, 28 e 30 compresse rivestite con film

SIMVASTATINA DOC 20 mg: 10 e 28 compresse rivestite con film

SIMVASTATINA DOC 40 mg: 10 e 28 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milano

Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SIMVASTATINA DOC 10 mg - 20 compresse rivestite con film - AIC 043280015

SIMVASTATINA DOC 10 mg - 28 compresse rivestite con film - AIC 043280066

SIMVASTATINA DOC 10 mg - 30 compresse rivestite con film - AIC 043280078

SIMVASTATINA DOC 20 mg - 10 compresse rivestite con film - AIC 043280027

SIMVASTATINA DOC 20 mg - 28 compresse rivestite con film - AIC 043280039

SIMVASTATINA DOC 40 mg - 10 compresse rivestite con film - AIC 043280041

SIMVASTATINA DOC 40 mg - 28 compresse rivestite con film - AIC 043280054

## **10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Luglio 2015

## **11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco