

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*Simvastatina ratiopharm Italia* 10 mg, compresse rivestite con film  
*Simvastatina ratiopharm Italia* 20 mg, compresse rivestite con film  
*Simvastatina ratiopharm Italia* 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:

*Simvastatina ratiopharm Italia* 10 mg simvastatina:  
Ogni compressa contiene 71.64 mg di lattosio.

*Simvastatina ratiopharm Italia* 20 mg simvastatina:  
Ogni compressa contiene 142.86 mg di lattosio.

*Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg simvastatina:  
Ogni compressa contiene 285.76 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

10 mg Compressa rivestita con film di forma ovale di colore rosa chiaro, con una linea di rottura su un lato e l'altro è piano.  
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

20 mg Compressa rivestita con film di forma ovale di colore marrone chiaro, con una linea di rottura su un lato e l'altro è piano.  
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

40 mg Compressa rivestite con film di forma ovale di colore rosa, con una linea di rottura su un lato e l'altro è piano.  
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in associazione alla 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 in associazione alla 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 paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il dosaggio è di 5-80 mg/die per via orale in dose singola alla sera. Eventuali aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere fatti a intervalli di non meno di 4 settimane, sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in dose singola alla sera. La dose di 80 mg è raccomandata 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 paragrafi 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 ratiopharm Italia. La dose iniziale abituale è di 10-20 mg/die in dose singola alla sera. I pazienti che richiedono un'ampia riduzione del C-LDL (> 45 %) possono iniziare il trattamento con dosi di 20-40 mg/die in dose singola alla sera. Gli eventuali aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere eseguiti come indicato sopra.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, la dose iniziale raccomandata è Simvastatina ratiopharm Italia 40 mg/die alla sera. In questi pazienti Simvastatina ratiopharm Italia deve essere usato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

#### Prevenzione cardiovascolare

La dose abituale di Simvastatina ratiopharm Italia è di 20-40 mg/die 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 e all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come indicato sopra.

#### Terapia concomitante

Simvastatina ratiopharm Italia è efficace da solo o in associazione ai sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

In pazienti che assumono Simvastatina ratiopharm Italia in concomitanza a fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato la dose di Simvastatina ratiopharm Italia non deve superare 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem in concomitanza con Simvastatina

ratiopharm Italia, la dose di Simvastatina ratiopharm Italia non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5.)

#### Dosaggio nell'insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in caso di 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, implementati con cautela.

#### Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

#### Popolazione pediatrica

##### Uso nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni di età)

Nei bambini e negli adolescenti (i maschi nello stadio di Tanner II e superiore e le femmine in post-menarca da almeno un anno, età compresa tra 10 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose abituale iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno alla sera. I bambini e gli adolescenti devono essere posti in regime di dieta standard ipocolesterolemica prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve essere proseguita durante la terapia con simvastatina.

L'intervallo di dosaggio raccomandato è di 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è di 40 mg/die. Le dosi devono essere personalizzate in base agli obiettivi terapeutici raccomandati, seguendo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti posologici devono essere eseguiti ad intervalli di 4 settimane o più.

L'esperienza con l'uso di Simvastatina nei bambini in età pre-puberale è limitata.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche.
- 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) (es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo inibitori della proteasi dell'HIV [es. nelfinavir], boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze particolari e precauzioni di impiego**

#### Miopatia/Rabdomiolisi

La Simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può causare occasionalmente miopatia, che si manifesta con dolore, sensibilità o debolezza muscolare, con valori di creatininchinasi (CK) superiori di dieci volte il limite superiore del valore normale (ULN). La miopatia talvolta appare in forma di rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e solo raramente sono stati riportati casi con esiti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come avviene per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. Dall'analisi dei dati derivanti da uno studio clinico che ha trattato 41,413 pazienti con Simvastatina, di cui 24747 (circa il 60 %) dei quali 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 % con dosi rispettivamente di 20, 40 e 80 mg/die. In questi studi, i pazienti sono stati scrupolosamente monitorati e alcuni medicinali con possibili interazioni sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 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 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 medicinali* e paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).

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 caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinina sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

#### Misurazione della creatinina

La creatinina (CK) non deve essere misurata dopo uno strenuo esercizio fisico o in presenza di altre cause alternative plausibili di aumento di CK, poiché ciò rende difficile l'interpretazione dei valori. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 x ULN), devono essere rimisurati 5 o 7 giorni più tardi, per confermare i risultati.

#### Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano una terapia con la simvastatina, o la cui dose di simvastatina è stata aumentata, devono essere avvertiti del rischio di miopatia e della necessità di riferire prontamente qualunque dolore, sensibilità o debolezza muscolare inspiegabile.

E' necessaria cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Al fine di stabilire un valore basale di riferimento, il livello di CK deve essere misurato prima di iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Anziani (età > 65 anni)
- Sesso femminile

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- Antecedenti di tossicità muscolare con statine o fibrati
- Abuso di alcol.

In tali situazioni, è opportuno valutare il rischio del trattamento in relazione ai possibili benefici, e si raccomanda il monitoraggio clinico del paziente. Nel caso in cui il paziente abbia precedentemente sofferto di malattie muscolari a seguito dell'uso di fibrati o statine, l'eventuale trattamento con un altro farmaco della stessa categoria deve essere iniziato con cautela. Se i valori basali di CK sono significativamente elevati ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), il trattamento non deve essere iniziato.

#### Ridotta funzione di proteine di trasporto

L'esposizione sistemica di simvastatina può causare una ridotta funzione di proteine di trasporto OATP epatiche e aumentare il rischio di miopatia e rabdomiolisi. Può verificarsi ridotta funzionalità come il risultato di inibizione da interazione da farmaci (es. ciclosporina) o in pazienti che sono portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T> C.

I pazienti portatori della variante allelica c.521T> C del gene SLCO1B1 che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno mostrato un'aumentata esposizione sistemica alla simvastatina e quindi hanno un rischio maggiore di sviluppare miopatia. Il rischio di miopatia associato alla somministrazione di alte dosi (80 mg) simvastatina è di circa 1% in generale, in assenza di test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele C in omozigosi (chiamati anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio di sviluppare miopatia del 15% entro un anno, mentre il rischio in portatori dell'allele C in eterozigosi (CT) è 1,5%. Il corrispondente rischio è 0,3% in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Se possibile, prima di prescrivere 80 mg simvastatin, , deve essere considerata la genotipizzazione per la presenza dell'allele C nei singoli pazienti come parte della valutazione del rapporto beneficio/rischio e la somministrazione di alti dosaggi del farmaco deve essere evitata nei pazienti con genotipo CC. Tuttavia, l'assenza di questo gene all'esame di genotipizzazione non esclude che può verificarsi miopatia.

#### Durante il trattamento

Se il dolore, la debolezza o i crampi muscolari compaiono mentre il paziente è in trattamento con una statina, è necessario misurare i livelli di CK. Se questi, in assenza di strenuo esercizio fisico, appaiono significativamente elevati ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), il trattamento deve essere interrotto. Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani - anche se i livelli di CK sono  $< 5 \times \text{ULN}$  - bisogna considerare l'interruzione del trattamento. Se, per qualsiasi altra ragione, si sospetta miopatia, il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi si risolvono e i valori di CK rientrano nella norma, è possibile considerare la reintroduzione della statina precedentemente usata o l'introduzione di una statina alternativa alla precedente, usando il dosaggio più basso e attuando uno stretto monitoraggio.

Un tasso maggiore di miopatia è stato riscontrato nei pazienti trattati con la dose da 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomandano quindi misurazioni regolari della CK, in quanto possono rappresentare uno strumento utile per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna sicurezza che tale monitoraggio possa prevenire l'insorgenza di miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di eventuali interventi di alta chirurgia e in caso in cui intervengano altre condizioni mediche o chirurgiche ad alto rischio.

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata dall'interazione di medicinali (vedere anche paragrafo 4.5)

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

Il rischio di miopatia, compresa la rhabdomiolisi, è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem e alcune dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia può essere incrementato dall'uso concomitante di acido fusidico con le statine (vedere paragrafo 4.5)

Conseguentemente, per quel che riguarda gli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina e itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere 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 la simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). La somministrazione 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 i 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 acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione (vedere paragrafo

4.5). 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. 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 combinato di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

I pazienti che assumono altri farmaci con moderata attività inibitoria del complesso enzimatico CYP3A4 in associazione alla simvastatina, in particolare ad alte dosi, possono avere un maggiore rischio di sviluppare miopatia. Quando la simvastatina viene somministrata in concomitanza ad un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che incrementano l'AUC approssimativamente di 2-5 volte), può essere necessario una modifica del dosaggio. Per alcuni inibitori moderati del CYP3A4 come ad esempio diltiazem, è raccomandata una dose massima di 20mg (vedere paragrafo 4.2).

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

I medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ( $\geq 1$  g/die) o prodotti contenenti niacina devono soppesare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno o sintomo di dolore, sensibilità, o debolezza muscolari, in particolare durante i mesi iniziali della terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale viene aumentata.

In un'analisi ad interim di uno studio clinico di outcome in corso, un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza ha identificato in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinic/laropirant 2000 mg/40 mg un'incidenza di miopatia più alta rispetto a quella attesa.

Pertanto, si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con simvastatina (particolarmente con dosi di 40 mg o più alti) in somministrazione concomitante con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ( $\geq 1$  g/die) o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con statine è correlato con la dose, nei pazienti cinesi non è raccomandato l'uso di simvastatina 80 mg con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ( $\geq 1$  g/die) o prodotti contenenti niacina. Non è noto se ci sia un aumento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in somministrazione concomitante con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ( $\geq 1$  g/die) o prodotti contenenti niacina.

### Effetti a livello epatico

In studi clinici sono stati riportati persistenti incrementi (fino a  $> 3 \times$  ULN) delle transaminasi sieriche in alcuni pazienti adulti che assumevano simvastatina. Alla sospensione o interruzione del trattamento con simvastatina, i livelli di transaminasi di questi pazienti si assestavano lentamente sui valori di pre-trattamento.

Si raccomanda di eseguire test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e anche successivamente, qualora sia clinicamente indicato. I pazienti assegnati alla dose di 80 mg devono eseguire un test addizionale prima dell'assegnazione, 3 mesi dopo l'assegnazione alla dose di 80 mg e periodicamente successivamente (es. a cadenza semi-annuale) per il primo anno di trattamento. Una speciale attenzione è richiesta per quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, per i quali le misurazioni devono essere ripetute prontamente ed eseguite con maggior frequenza. Se i livelli di transaminasi mostrano un percorso di progressione, ed in particolare se superano la soglia di  $3 \times$  ULN ed

assumono carattere di persistenza, il trattamento con Simvastatina ratiopharm Italia deve essere interrotto. Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra *Miopatia/rabdomiolisi*).

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 ratiopharm Italia interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con Simvastatina ratiopharm Italia.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano notevoli quantità di alcol.

Come per altri agenti ipolipemizzanti, a seguito della terapia con simvastatina sono stati riportati moderati ( $< 3 \times \text{ULN}$ ) incrementi delle transaminasi sieriche. Queste modificazioni sono apparse subito dopo l'inizio della terapia con la simvastatina, erano spesso di natura transitoria, non erano accompagnate da sintomi e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

#### *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 a 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  $>30\text{KG/m}^2$ , 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 sono stati osservati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere il paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

#### *Uso nei bambini e negli adolescenti (età 10-17 anni)*

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di effetti 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 di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Alle adolescenti si devono dare consigli su metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore a 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore a 48 settimane e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni, e neppure nei bambini in età prepuberale e nelle ragazze in premenarca.



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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti

##### Interazioni farmacodinamiche

*Interazioni con farmaci ipolipemizzanti che possono causare miopatia quando somministrati da soli*

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, aumenta con somministrazione concomitante di fibrati. Vi è inoltre un'interazione farmacocinetica con il gemfibrozil che genera aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Nella somministrazione concomitante di simvastatina e fenofibrato 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/rhabdomiolisi 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

Le raccomandazioni per la prescrizione di agenti con possibili effetti di interazione sono riassunte nella tabella qui di seguito riportata (ulteriori dettagli sono indicati nel testo; vedere anche paragrafi 4.2, 4.3, e 4.4).

Interazioni tra farmaci associate a incremento del rischio di miopatia/rhabdomiolisi

Sostanze interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
Potenti inibitori di CYP3A4, es: Itraconazolo Ketoconazolo, Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicati con Simvastatina
Altri fibrati (eccetto il fenofibrato)	Non superare 10 mg di simvastatina al giorno.
Acido fusidico	Non raccomandato con simvastatina

Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem	Non superare 20 mg di simvastatina al giorno.
Succo di pompelmo	Evitare l'assunzione di succo di pompelmo durante l'uso della simvastatina.

### *Effetti di altri farmaci sulla simvastatina*

#### *Interazioni con gli inibitori del CYP3A4*

La Simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi, dovuto all'aumento della concentrazione dell'attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Questi inibitori comprendono i seguenti agenti: itraconazolo, ketoconazolo, , posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha indotto un aumento superiore a più di 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita beta-idrossiacido attivo). La telitromicina ha indotto un aumento pari a 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

La combinazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina telitromicina e nefazodone 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 la simvastatina deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante il corso del trattamento con tali farmaci. Si richiede cautela nella combinazione di simvastatina con altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Fluconazolo*

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

#### *Ciclosporina*

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi aumenta con la 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 della HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

#### *Danazolo*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la co-somministrazione di danazolo e 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

### *Acido fusidico*

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).

### *Amiodarone*

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta a seguito della co-somministrazione 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.

### *Calcio-antagonisti*

- Verapamil

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere 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 rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere 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 nell'esposizione al metabolita acido. Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amlodipina.

### *Moderati Inibitori 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).

### *Niacina (acido nicotinico)*

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinico) 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 nicotinico 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 Cmax di simvastatina acida.

#### *Succo di pompelmo*

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di grandi quantità (più di 1 litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina ha indotto un aumento di 7 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. L'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha prodotto un aumento pari a 1,9 volte. Pertanto l'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con la simvastatina deve essere evitata.

#### *Colchicina*

E' stata segnalata miopatia e rabdomiolisi con la co-somministrazione di colchicina e simvastatina, in pazienti con insufficienza renale. E' consigliabile uno stretto monitoraggio clinico di tali pazienti che assumono questa combinazione.

#### *Rifampicina*

Poiché rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con rifampicina (es. trattamento della tubercolosi) possono andare incontro a perdita di efficacia da parte della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari sani, l'area sotto la curva (AUC) di concentrazione plasmatica per la simvastatina acida era diminuita del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

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

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

#### *Anticoagulanti orali*

In due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha indotto 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 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati rari casi di INR elevato. 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 la dose di simvastatina viene modificata o sospesa, 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 e allattamento**

### *Gravidanza*

*Simvastatina ratiopharm Italia* è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di impiego del farmaco in donne in stato di gravidanza. Non sono stati eseguiti studi clinici con simvastatina in donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA reduttasi. Comunque, in un'analisi di circa 200 gravidanze seguite prospetticamente ed esposte durante il primo trimestre a *Simvastatina ratiopharm Italia* o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite risultava comparabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente per escludere un aumento di 2,5 volte o più delle anomalie congenite dell'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella prole di pazienti che assumono *Simvastatina ratiopharm Italia* o un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato sia diversa da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento materno con *Simvastatina ratiopharm Italia* può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi di colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e l'interruzione consueta dell'assunzione di farmaci ipocolesterolemici durante la gravidanza dovrebbe avere un basso impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, *Simvastatina ratiopharm Italia* non deve essere usato in donne gravide o che cercano o sospettano una gravidanza. Il trattamento con *Simvastatina ratiopharm Italia* deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino al momento dell'accertamento del mancato stato di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3.)

#### Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Considerando però che molti farmaci vengono escreti nel latte materno e i potenziali rischi di reazioni avverse, le donne che assumono *Simvastatina ratiopharm Italia* non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

*Simvastatina ratiopharm Italia* non ha, o ha una trascurabile influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Comunque, per quel che riguarda la guida di veicoli o l'uso di macchinari, bisogna considerare che in esperienze post-marketing è stata raramente riportata la presenza di vertigini.

#### 4.8 Effetti indesiderabili

La frequenza dei seguenti eventi avversi, segnalati durante studi clinici e/o l'uso post-marketing, è stata classificata in base ai tassi di incidenza di tali eventi in estesi studi clinici controllati con placebo a lungo termine, inclusi gli studi HPS e 4S con 20536 e 4444 pazienti rispettivamente (vedere paragrafo 5.1). Per quanto riguarda lo studio HPS, sono stati riportati solo eventi avversi seri come mialgia, aumento delle transaminasi sieriche e della CK. Per quel che concerne lo studio 4S, sono stati riportati tutti gli eventi avversi sotto elencati. Se i tassi di incidenza di eventi osservati con la simvastatina sono stati inferiori o simili a quelli riportati col placebo, con segnalazioni spontanee ragionevolmente simili per relazione causale, tali eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nello studio HPS (vedere paragrafo 5.1) che ha coinvolto 20536 pazienti trattati con *Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg/die (n = 10269) o placebo (n = 10267), i profili di sicurezza si sono dimostrati comparabili tra pazienti trattati con *Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg e pazienti trattati con placebo per i 5 anni in

media dello studio. La percentuale di interruzione del trattamento, dovuti ad effetti collaterali, sono risultati essere comparabili (4,8 % in pazienti trattati con *Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg e 5,1 % in pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata <0,1 % nei pazienti trattati con *Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg. Alti livelli di transaminasi (> 3 x ULN confermati dai tests ripetuti) si sono osservati in 0,21 % (n = 21) dei pazienti trattati con *Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg e 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

La frequenza degli eventi avversi è stata classificata come segue: Molto comune (> 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) incluse le segnalazioni isolate. Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

*Raro:* anemia

Disturbi psichiatrici:

*Molto raro:* insonnia.

*Non nota:* depressione.

Patologie del sistema nervoso:

*Raro:* cefalea, parestesia, capogiri, neuropatia periferica,

*Molto raro:* compromissione della memoria.

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

Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 80 mg/die rispetto a pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,02%, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

*Non nota:* tendinopatia, talvolta complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

*Non nota:* disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

*Raro:* astenia

Raramente è stata segnalata un'apparente sindrome di ipersensibilità, che comprendeva i seguenti eventi avversi: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della VES, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, rossore, dispnea e malessere.

**Esami diagnostici:**

*Raro:* aumenti delle transaminasi sieriche (alanina amminotransferasi, aspartato amminotransferasi, gamma-glutamil transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 *Effetti a livello epatico*), fosfatasi alcalina elevata, aumento dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compreso *Simvastatina ratiopharm Italia*.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (per es., perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statine, compresa la simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non serie, 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 eventi avversi sono stati osservati con alcune statine:**

- Disturbi del sonno compresi insonnia e incubi
- Disfunzione sessuale
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine, (vedere paragrafo 4.4)
- 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****Bambini e adolescenti (10-17 anni di età)**

In uno studio clinico della durata di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi nello Stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con Simvastatina è risultato generalmente simile a quello osservato nel gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per trattamenti di durata superiore ad un anno. (Vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 5.1).

**Segnalazioni delle reazioni avverse**

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: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

**4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi, sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio; la dose massima ingerita è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza postumi. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. Nell'evenienza, si devono adottare trattamenti sintomatici e misure di supporto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della HMG-CoA reduttasi  
Codice ATC: C10A A01

Dopo ingestione per via orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacido, che possiede una potente azione inibitoria nei confronti della HMG-CoA reduttasi (3 idrossi - 3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione di HMG-CoA in mevalonato, un primo e limitato passo nella biosintesi del colesterolo.

Si è osservato che la simvastatina è in grado di ridurre le concentrazioni di C-LDL, sia normali che elevate. Il colesterolo LDL è formato da proteine a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dall'alta affinità con i recettori LDL. Il meccanismo dell'effetto ipocolesteremico della simvastatina coinvolge sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione dei recettori LDL, che portano ad una produzione ridotta e ad un incremento del catabolismo del C-LDL. Anche la apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente durante il trattamento con la simvastatina. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce la TG plasmatica. Come risultato di questi cambiamenti, i rapporti tra C-totale e C-HDL e tra C-LDL e C-HDL vengono ridotti.

#### Alto Rischio di Cardiopatia Coronarica (CHD) o Cardiopatia Coronarica Esistente

Nello Studio per la Protezione del Cuore (Heart Protection Study - HPS), gli effetti della terapia con Simvastatina sono stati valutati in 20 536 pazienti (età 40-80 anni), con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre malattie arteriose occlusive o diabete mellito. In questo studio, 10269 pazienti sono stati trattati con Simvastatina 40 mg/die e 10267 pazienti con placebo per una durata media di 5 anni. Al momento dell'inclusione nello studio, 6793 pazienti (33 %) presentavano livelli basali di C-LDL inferiori a 116 mg/dL; 5063 pazienti (25 %) avevano livelli tra 116 mg/dL e 135 mg/dL; e 8680 pazienti (42%) presentavano livelli maggiori di 135 mg/dL.

Il trattamento con la simvastatina 40 mg/die confrontato con placebo ha ridotto significativamente il rischio di mortalità per qualsiasi causa (1328 [12,9 %] per i pazienti trattati con la simvastatina versus 1507 [14,7 %] per i pazienti che hanno ricevuto placebo;  $p = 0,0003$ ), dovuto ad una riduzione del 18 % del tasso di decessi coronarici (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; riduzione del rischio assoluto dell'1,2 %). La riduzione delle morti non-vascolari non ha raggiunto la significatività statistica. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un end-point composito che includeva morti per MI o CHD) del 27 % ( $p < 0,0001$ ). La simvastatina ha ridotto il ricorso a procedure coronariche rivascolarizzanti (compreso l'innesto di bypass arteriocoronarico o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e la necessità di procedure periferiche e non coronariche di rivascolarizzazione del 30 % ( $p < 0,0001$ ) e 16 % ( $p = 0,006$ ), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25 % ( $p < 0,0001$ ), attribuibile alla riduzione del 30 % di ictus ischemico ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, all'interno del sottogruppo di pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari, incluse le procedure periferiche di rivascolarizzazione (chirurgia o angioplastica), amputazioni delle estremità inferiori o ulcere alle gambe del 21 % ( $p = 0,0293$ ). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è stata simile in ogni sottogruppo di pazienti esaminati, inclusi quelli senza malattia coronarica ma con malattia cerebrovascolare o arteriosa periferica, uomini e donne, con età sia inferiore che superiore ai 70 anni al momento



dell'arruolamento, in presenza o assenza di ipertensione ed, in particolare, con colesterolo LDL inferiore a 3,0 mmol/l all'inclusione.

Nello Studio Scandinavo di Sopravvivenza con Simvastatina (4S - Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato in 4444 pazienti con CHD e valori basali di colesterolo totale 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 precedente infarto miocardico (MI) sono stati trattati con dieta, cure standard e simvastatina 20-40 mg/die (n = 2221) o placebo (n = 2223) per una durata di tempo media di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di morte del 30 % (riduzione del rischio assoluto del 3,3 %). Il rischio di morte per CHD è diminuito del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). La simvastatina ha altresì diminuito il rischio di sviluppare eventi coronarici maggiori (morte per CHD più MI non fatale e silente, verificato in ospedale) del 34 %. In aggiunta a ciò, la simvastatina ha abbassato significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non è stata rilevata differenza statisticamente significativa tra i gruppi nella mortalità non cardiovascolare.

Lo Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con Simvastatina ratiopharm Italia 80 mg rispetto a 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVEs; definiti come cardiopatia ischemica fatale, infarto del miocardio non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus non fatale o fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio.

Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg (n = 553; 25,7%) vs simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5%); RR 0,94, IC 95%: da 0,88 a 1,01. La differenza assoluta nel livello di C-LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopia che è stata approssimativamente dell'1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con 20 mg. Approssimativamente la metà di questi casi di miopia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1%.

#### Ipercolesterolemia Primaria e Iperlipidemia Combinata

Studi sull'efficacia e la sicurezza della simvastatina in dosi di 10, 20, 40 and 80 mg al giorno in pazienti con ipercolesterolemia, hanno evidenziato riduzioni medie di C-LDL del 30, 38, 41 e 47 %, rispettivamente. In studi condotti in pazienti con iperlipidemia combinata (mista) usando dosi di simvastatina 40 mg e 80 mg, le riduzioni medie dei trigliceridi sono state del 28 e 33 % (placebo: 2 %), rispettivamente, mentre gli incrementi medi del C-HDL-C sono stati del 13 e 16 % (placebo: 3 %), rispettivamente.

#### Studi Clinici in Bambini e Adolescenti (10-17 anni di età)

In uno studio clinico in doppio-cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi nello Stadio di Tanner II e superiore e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati per ricevere simvastatina o placebo per 24 settimane (studio base). I criteri di inclusione nello studio richiedevano livelli basali di colesterolo LDL compresi tra 160 e 400 mg/dL ed almeno un genitore con un livello di colesterolo LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno, alla sera) è stato di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le successive 8 settimane e di 40 mg successivamente. In

un'estensione dello studio della durata di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per proseguire la terapia e hanno ricevuto simvastatina alla dose di 40 mg o placebo.

La simvastatina ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di colesterolo LDL, trigliceridi (TG), e Apo B. I risultati ottenuti nell'estensione fino a 48 settimane sono apparsi sovrapponibili a quelli osservati nello studio base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio di colesterolo LDL raggiunto è stato di 124,9 mg/dL (range: 64,0- 289,0 mg/dL) nel gruppo trattato con Simvastatina 40 mg contro 207,8 mg/dL (range: 128,0-334,0 mg/dL) nel gruppo trattato con placebo.

24 settimane di trattamento con simvastatina (a dosaggi crescenti da 10, 20 fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), hanno indotto una riduzione media del colesterolo pari al 36,8 % (placebo: aumento dell'1,1 % rispetto al basale), dell'Apo B pari al 32,4 % (placebo: 0,5 %), e dei livelli medi di TG pari al 7,9 % (placebo: 3,2 %) ed un aumento dei livelli medi di colesterolo HDL dell' 8,3 % (placebo: 3,6 %). I benefici a lungo termine della Simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH non sono noti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nell'infanzia sulla riduzione della morbilità e mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo che viene prontamente idrolizzato in vivo nella corrispondente forma beta-idrossiacido, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente nel fegato; il tasso di idrolisi nel plasma umano è molto lento.

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

### *Assorbimento*

Nell'uomo la simvastatina viene ben assorbita ed è sottoposta ad una estrazione estesa di primo passaggio epatico. L'estrazione nel fegato dipende dal flusso ematico epatico. Il fegato rappresenta il primo sito d'azione della forma attiva. La disponibilità del beta-idrossiacido nella circolazione sistemica dopo una dose orale di simvastatina è risultata inferiore al 5 % della dose. Le concentrazioni plasmatiche massime degli inibitori attivi si raggiungono approssimativamente 1-2 ore dopo somministrazione di simvastatina. L'ingestione concomitante di cibo non interferisce con l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha dimostrato che non si verificano fenomeni di accumulo del farmaco dopo dosaggio multiplo.

### *Distribuzione*

Il legame con le proteine plasmatiche della simvastatina e dei suoi metaboliti attivi è > 95 %.

### *Eliminazione*

La simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I maggiori metaboliti della simvastatina presenti nel sangue umano sono il beta-idrossiacido ed altri quattro metaboliti attivi. Dopo somministrazione di 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 ritrovata nelle feci rappresenta equivalenti di farmaco assorbito escreti nella bile, ma anche farmaco non assorbito.

Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita risultava di 1,9 ore. Una media di solo 0,3 % della dose per i.v. è stata escreta nelle urine in qualità di inibitore.

Simvastatina è preso attivamente negli epatociti dal OATP1B1 trasportatore.

#### Popolazioni speciali

Portatori della variante allelica c.521T>C del gene SLCO1B1 mostrano una minore attività della proteina OATP1B1. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, simvastatina acida è 120% nei portatori dell' allele C in eterozigosi (CT) e 221% negli omozigoti (CC) rispetto ai pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con il polimorfismo sul gene SLCO1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione della 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 convenzionali di farmacodinamica sugli animali, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità, non sono attesi ulteriori rischi per il paziente in relazione al meccanismo farmacologico del medicinale. A dosi massime tollerate sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha indotto malformazioni fetali e non ha prodotto effetti sulla fertilità, funzione riproduttiva o sviluppo neonatale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Simvastatina ratiopharm Italia* 10, 20, 40 mg Simvastatina:

#### Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato  
cellulosa microcristallina  
amido di mais pregelatinizzato  
Butilidrossianisolo (E 320)  
magnesio stearato  
Acido ascorbico  
Acido citrico monoidrato

#### Rivestimento con film:

Ipromellosa  
lattosio monoidrato  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol (PEG 3350)  
Triacetina  
Ossido di ferro rosso (E172)  
10 e 20 mg:  
Ossido di ferro giallo (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

*Simvastatina ratiopharm Italia* 10 mg, compresse rivestite con film  
*Simvastatina ratiopharm Italia* 20 mg, compresse rivestite con film  
*Simvastatina ratiopharm Italia* 40 mg, compresse rivestite con film  
 2 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

Simvastatina ratiopharm Italia 10, 20, 40 mg Simvastatina

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 compresse, per blister 10, 14 o 20 compresse (blister bianco opaco in PVC/PE/PVdC/Al)

49, 50, 56, 100 compresse, per blister 5, 7, 10 o 14 compresse (blister perforato dose unitaria per uso ospedaliero - blister bianco opaco PVC/PE/PVdC/Al)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

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

*Titolare AIC:* ratiopharm Italia S.r.l. - Viale Monza, 270 - Milano

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

#### **10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM:**

10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451010
14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451022
20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451034
28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451046
30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451059
50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451061
56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451073
60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451085
84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451097
98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451109
100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451111
49 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451224
50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451236
56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451248
100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451251

#### **20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM:**

10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451299
14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451301

20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451313
28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451325
30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451337
50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451349
56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451352
60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451364
84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451376
98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451388
100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451390
49 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451515
50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451527
56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451539
100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451541

#### **40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM:**

10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451580
14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451592
20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451604
28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451616
30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451628
50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451630
56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451642
60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451655
84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451667
98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451679
100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL	AIC n. 037451681
49 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451794
50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451806
56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451818
100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL CONF. OSP.	AIC n. 037451820

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

03/04/07 - Determinazione AIFA AIC/N n. 410 del 29 Marzo 2007 - G.U. n. 77 del 02/04/07

Rinnovo AIC: Maggio 2008

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