

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina KRKA 20 mg compresse rivestite con film
Simvastatina KRKA 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg e 40 mg di simvastatina.

Eccipiente(i) con effetti noti
Lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse di Simvastatina KRKA rivestite con film da 20 mg sono ovali, bianche, con il contrassegno 20 su un lato e una linea di frattura sull'altro lato.

Le compresse di Simvastatina KRKA rivestite con film da 40 mg sono rotonde, bianche, lisce su un lato e con una linea di frattura sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in associazione alla dieta, in caso di risposta inadeguata alla dieta o ad altri trattamenti non farmacologici (quali attività fisica, riduzione del peso).

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), in associazione alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (quali aferesi LDL) o nel caso in cui tali trattamenti non siano appropriati.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con una malattia cardiovascolare aterosclerotica manifesta o diabete mellito, con livelli del colesterolo normali o aumentati, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio e ad altra terapia cardioprotettiva (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio è di 5-80 mg/die in singola somministrazione orale serale. Eventuali correzioni del dosaggio, se necessarie, devono essere effettuate a intervalli non inferiori alle 4 settimane, fino a un massimo di 80 mg/die in singola somministrazione serale. La dose da 80 mg è raccomandata soltanto in pazienti con ipercolesterolemia grave e alto rischio di complicanze cardiovascolari che non hanno raggiunto i loro obiettivi di trattamento con dosi più basse e quando i benefici attesi sono superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve seguire un regime dietetico a basso contenuto lipidico e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con simvastatina. Il dosaggio iniziale normale è di 10-20 mg/die in singola somministrazione serale. I pazienti che richiedono una riduzione maggiore del colesterolo LDL (> 45%) possono iniziare con una dose di 20-40 mg/die in singola somministrazione serale. Le eventuali correzioni del dosaggio, se necessarie, devono essere effettuate come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

In base ai risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio iniziale raccomandato è il seguente: Simvastatina KRKA 40 mg/die la sera. In questi pazienti la simvastatina deve essere usata in associazione ad altri trattamenti ipolipemizzanti (p. es. aferesi LDL) o quando detti trattamenti non sono disponibili.

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

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

La dose normale di simvastatina è di 20-40 mg/die in singola somministrazione serale nei pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, associata o meno a iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata simultaneamente alla dieta e all'attività fisica. Le eventuali correzioni del dosaggio, se necessarie, devono essere effettuate come specificato sopra.

Terapie concomitanti

La simvastatina è efficace in monoterapia o in combinazione con sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione del sequestrante degli acidi biliari. Nei pazienti che assumono simvastatina in concomitanza con fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil, diltiazem o prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir in concomitanza con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Compromissione renale

Nei pazienti che presentano una compromissione renale moderata non è necessario attuare alcuna correzione del dosaggio.

Nei pazienti che presentano una compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), occorre considerare attentamente l'opportunità di dosaggi superiori a 10 mg/die e, se si ritengono necessari, somministrarli con cautela.

Anziani

Non è necessario attuare alcuna correzione del dosaggio.

Popolazione pediatrica

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

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi Tanner fase II e oltre e ragazze che sono almeno un anno post-menarca, 10-17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale usuale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno alla sera. I bambini e gli adolescenti devono essere posizionati su una dieta standard ipolipidica prima dell'inizio del trattamento con simvastatina; questa dieta deve continuare durante il trattamento 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 individualizzate in base all'obiettivo terapeutico raccomandato secondo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere implementati ad intervalli di 4 o più settimane.

L'esperienza con simvastatina nei bambini in età prepuberale è limitata.

Modo di somministrazione

Simvastatina KRKA è per uso orale. Simvastatina KRKA può essere somministrato come dose singola la sera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla simvastatina o a uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).
- Epatopatia attiva o un'inspiegata persistenza di elevati valori serici delle transaminasi.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più quali 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).

- Nei pazienti con HoFH, la somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di simvastatina > 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 della HMG-CoA-reduttasi, occasionalmente causa miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolari associati a innalzamenti della creatinina chinasi (CK) eccedenti più di 10 volte il limite superiore della norma (ULN). La miopatia a volte assume la forma di rabdomiolisi, associata o meno a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e sono stati riferiti rarissimi casi letali. Il rischio di miopatia aumenta in presenza di livelli elevati di attività inibitoria della HMG-CoA-reduttasi nel plasma.

Come con altri inibitori della HMG-CoA-reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. In una banca dati di studi clinici, che annovera 41.413 pazienti trattati con simvastatina e 24.747 (il 60% circa) dei quali sono stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata all'incirca dello 0,03%, 0,08% e 0,61% alla dose di 20, 40 e 80 mg/die rispettivamente. In questi studi, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni prodotti medicinali interagenti sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale pazienti con anamnesi di infarto miocardico sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata di circa 1,0% rispetto allo 0,02% nei pazienti trattati con 20 mg/die. Circa la metà di questi casi di miopatia si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ciascun anno successivo di trattamento è stata di circa 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 i medicinali ed i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).

In uno studio clinico in cui i 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 era circa 0,05% per i pazienti non cinesi (n = 7367) rispetto a 0,24% per i pazienti cinesi (n =

5468). Nonostante in questo studio clinico l'unica popolazione asiatica valutata è stata quella cinese, deve essere usata cautela nel prescrivere simvastatina ai pazienti asiatici e deve essere impiegata la dose più bassa necessaria.

Ridotta funzione delle proteine di trasporto

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto OATP epatiche può aumentare l'esposizione sistemica di simvastatina acida e aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi come il risultato di un'inibizione attraverso l'interazione di farmaci (ad esempio, ciclosporina) o nei pazienti che sono portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T> C.

I pazienti portatori del gene SLCO1B1 allele (c.521T> C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno una maggiore esposizione sistemica di simvastatina acida e aumento del rischio di miopatia. Il rischio di miopatia relativa ad alte dosi (80 mg) di simvastatina è di circa 1% in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, portatori dell'allele omozigote C (chiamati anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15% di miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti C allele (CT) è di 1,5%. Il corrispondente rischio è di 0,3% in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Se possibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C deve essere considerata come parte della valutazione del rischio-beneficio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina per i singoli pazienti ed evitare dosi elevate in quelli che possiedono il genotipo CC. Tuttavia, l'assenza di questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa ancora manifestarsi miopatia.

Determinazione della creatinina chinasi

La creatinina chinasi (CK) non deve essere misurata dopo un'intensa attività fisica o in presenza di una possibile causa alternativa di incremento della CK per la conseguente difficile interpretazione dei dati. Se i livelli basali della CK risultano significativamente elevati (> 5 x ULN), è necessario misurarli nuovamente 5-7 giorni più tardi per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina, o a cui è stato aumentato il dosaggio di simvastatina, devono essere avvisati del rischio di miopatia e invitati a segnalare immediatamente eventuali dolori, dolorabilità o debolezza muscolare senza causa apparente.

Si deve procedere con una certa cautela nei pazienti che presentano fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Per determinare un valore basale di riferimento, è necessario misurare il valore della CK prima di iniziare il trattamento nelle seguenti circostanze:

- Paziente anziano (età \geq 65 anni)
- Sesso femminile
- Compromissione renale

- Ipotiroidismo non controllato
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Storia precedente di tossicità muscolare da statina o fibrato
- Abuso di alcool.

In queste situazioni si devono valutare i rischi del trattamento alla luce dei possibili benefici ed è raccomandato un monitoraggio clinico. Nei pazienti con precedenti episodi di disturbi muscolari in corso di terapia con un fibrato o una statina, il trattamento con un altro membro della stessa classe di farmaci deve essere iniziato con cautela. Se i livelli basali della CK sono significativamente elevati al basale ($> 5 \times \text{ULN}$), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se un paziente manifesta dolori, debolezza o crampi muscolari durante il trattamento con una statina, è necessario misurare i livelli di CK. Se si rilevano livelli significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$) in assenza di attività fisica intensa, il trattamento deve essere interrotto. Si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi sintomi muscolari che causino fastidio quotidiano, anche se i valori di CK sono $< 5 \times \text{ULN}$. Se si sospetta miopatia per qualsiasi altra ragione, il trattamento deve essere interrotto.

Ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale ed elevata creatin-chinasi sierica, che persistono 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 di una statina alternativa, al più basso dosaggio e sotto stretto monitoraggio.

Nei pazienti titolati alla dose di 80 mg è stata osservata un'elevata percentuale di miopatia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomandano misurazioni periodiche della CK poiché possono risultare utili nell'identificazione dei casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non è certo che questo monitoraggio prevenga la miopatia.

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

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

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi risulta significativamente aumentato dall'uso concomitante della 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 che contengono cobicistat), nonché con gemfibrozil, ciclosporina e danazol. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil, diltiazem o con certe dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico con le statine (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti con HoFH, il rischio può aumentare con l'uso concomitante di lomitapide e simvastatina.

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

L'uso di simvastatina e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi, 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 il fenofibrato viene prescritto con la simvastatina, in quanto entrambi i farmaci possono causare miopatia se somministrati da soli.

Simvastatina KRKA non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui si ritiene indispensabile l'uso sistemico di acido fusidico, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) nei pazienti trattati con la combinazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico se avverte sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità. La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, quando è necessario un uso sistemico prolungato di acido fusidico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Simvastatina KRKA ed acido

fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

L'uso combinato di simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato. Nei pazienti con HoFH, l'uso combinato di simvastatina a dosi maggiori di 40 mg/die e lomitapide deve essere evitato (vedere 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 miopia. In caso di somministrazione concomitante di simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 2-5 volte), un aggiustamento della dose di simvastatina può essere necessario. Per alcuni moderati inibitori del CYP3A4 ad esempio diltiazem, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso della Proteina Breast Cancer Resistant (BCRP). La somministrazione concomitante di prodotti che sono inibitori di BCRP (ad esempio elbasvir e grazoprevir) può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e ad un aumentato rischio di miopia; pertanto, un aggiustamento della dose di simvastatina deve essere considerato in base alla dose prescritta.

La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata, tuttavia la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno in pazienti che assumono medicinali concomitanti con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Casi rari di miopia/rabdomiolisi sono stati associati alla somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico), entrambi i quali possono causare miopia se somministrati in monoterapia.

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che coinvolge i pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari e con i livelli di LDL-C ben controllati con simvastatina 40 mg/die con o senza ezetimibe 10 mg, non vi era alcun beneficio incrementale sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g / die) di niacina (acido nicotinico). Pertanto i medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) o prodotti che contengono niacina devono valutare attentamente i benefici e i rischi potenziali e devono monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare durante i mesi iniziali di trattamento e all'aumento di dose dei medicinali.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia era circa dello 0,24% nei pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg in confronto all'1,24% nei pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg in concomitanza con acido nicotinic a rilascio modificato/laropiprant 2000 mg/40 mg. Nonostante l'unica popolazione asiatica valutata nello studio fosse cinese, poichè l'incidenza di miopatia è maggiore nei pazienti cinesi che nei pazienti non cinesi, la co-somministrazione di simvastatina con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinic) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlato alla niacina. Anche se acipimox non è stato studiato, il rischio di effetti tossici muscolari può essere simile alla niacina.

Compromissione epatica

In studi clinici condotti su pazienti adulti trattati con simvastatina sono stati osservati aumenti persistenti delle transaminasi seriche (fino a $> 3 \times$ ULN). Interrompendo o sospendendo la somministrazione di simvastatina in questi pazienti, i livelli delle transaminasi sono generalmente tornati a quelli pretrattamento.

Si raccomanda di eseguire i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e successivamente quando opportuni dal punto di vista clinico. I pazienti titolati al dosaggio di 80 mg devono sottoporsi a un ulteriore test prima della titolazione, 3 mesi dopo la titolazione al dosaggio di 80 mg, e successivamente a cadenza periodica (per es., semestrale) per il primo anno di trattamento. Deve essere rivolta particolare attenzione ai pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi seriche e in questi pazienti i test ematici devono essere ripetuti puntualmente ed eseguiti con maggior frequenza in seguito. Se i livelli di transaminasi mostrano evidenza di progressione, in particolare se aumentano fino a $3 \times$ UNL e sono persistenti, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto. Si noti che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra Miopatia/rabdomiolisi).

Vi sono stati rari casi successivi alla commercializzazione, di insufficienza epatica fatale e non fatale, in pazienti che assumevano statine, inclusa la simvastatina. Se si verifica grave danno epatico con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero, durante il trattamento con simvastatina, si deve sospendere prontamente la terapia. Se non si trova un'eziologia alternativa, non si deve riprendere la terapia con simvastatina.

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che consumano quantità rilevanti di alcool.

Come per altri agenti ipolipemizzanti, dopo la terapia con simvastatina sono stati riferiti moderati ($< 3 \times$ ULN) rialzi delle transaminasi seriche. Tali variazioni si sono manifestate subito dopo l'inizio della terapia con

simvastatina, hanno spesso avuto un carattere transitorio, non si sono associati alcun sintomo e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che la classe delle statine aumenta il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad elevato rischio di diabete futuro, può produrre un livello di iperglicemia per il quale risultano necessarie terapie formali del diabete. Il rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine e pertanto non dovrebbe esserci motivo di interrompere il trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati dal punto di vista clinico e biochimico sulla base delle linee guida nazionali.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine, inclusa la simvastatina, sono stati riferiti casi di malattia polmonare interstiziale, in particolare nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Popolazione pediatrica

Uso in bambini e adolescenti (10-17 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina in pazienti di età 10-17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti allo stadio II o superiore della scala Tanner e ragazze almeno 1 anno post-menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di esperienze avverse 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 ci sono stati effetti rilevabili sulla crescita o sulla maturazione sessuale in ragazzi o ragazze adolescenti, né alcun effetto sulla lunghezza del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Le adolescenti di sesso femminile devono essere consigliate di adottare appropriati metodi contraccettivi durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età < 18 anni, l'efficacia e la sicurezza non sono state studiate per periodi di trattamento > durata di 48 settimane e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni, né nei bambini in età pre-puberale e nelle ragazze pre-menarca.

Eccipiente

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o

malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Interazioni con medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopatia se somministrati da soli

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, è aumentato durante la somministrazione concomitante di simvastatina con fibrati. Inoltre, un'interazione farmacocinetica di simvastatina con gemfibrozil causa un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto, *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Non vi sono evidenze che il rischio di miopatia superi la somma dei singoli rischi di ciascun agente quando simvastatina è somministrata unitamente a fenofibrato. Non sono disponibili adeguati dati di farmacovigilanza e farmacocinetica per altri fibrati. Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati a simvastatina in somministrazione concomitante con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nella seguente tabella sono riassunte le raccomandazioni per la prescrizione di farmaci interagenti (ulteriori dettagli sono inclusi nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate a un aumento del rischio di miopatia/rhabdomiolisi

Agenti interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
<i>Potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio):</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicato con la simvastatina

Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare i 10 mg di simvastatina al giorno
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina.
Niacina (acido nicotico) (≥ 1 g/die)	Per i pazienti asiatici, non è raccomandato con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare i 20 mg di simvastatina al giorno
Lomitapide	Per i pazienti con HoFH, non superare la dose di 40 mg di simvastatina al giorno
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume la simvastatina

Effetti di altri prodotti medicinali sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono 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, aumentando la concentrazione dell'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 es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un'esposizione 10 volte superiore, alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha aumentato di 11 volte l'esposizione della simvastatina acida.

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

Fluconazolo

Sono stati riferiti rari casi di rabdomiolisi associati alla somministrazione concomitante di simvastatina e fluconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina

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

Danazol

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di danazol con simvastatina; quindi l'uso di danazolo è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gemfibrozil

Il gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte, probabilmente 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.

Amiodarone

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di amiodarone, in particolare con simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico in corso è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno nei pazienti trattati con una terapia concomitante con amiodarone.

Calcio-antagonisti

Verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi 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 di simvastatina con verapamil ha dato luogo a un incremento nell'esposizione alla simvastatina acida pari a 2,3 volte presumibilmente causato, in parte, dall'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg al giorno 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 paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem..

Amlodipina

I pazienti in trattamento concomitante con simvastatina presentano un aumento del 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.

Lomitapide

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di lomitapide e simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, nei pazienti con HoFH, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg al giorno in pazienti trattati con una terapia concomitante di lomitapide.

Inibitori moderati del CYP3A4

I pazienti che assumono altri medicinali noti per avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 ed usati in concomitanza con simvastatina, in particolare con dosaggi più alti, possono avere un aumentato 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 Breast Cancer Resistant (BCRP)

La somministrazione concomitante di medicinali che sono inibitori di BCRP, inclusi i prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir, può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati alla simvastatina in somministrazione concomitante con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di una dose singola di acido nicotinico a rilascio prolungato 2 g con simvastatina 20 mg ha causato un modesto aumento nell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e nel C_{max} di simvastatina acida nelle concentrazioni plasmatiche.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentata dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico, il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Succo di pompelmo

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

Colchicina

Sono stati riferiti casi di miopatia e rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con compromissione renale. Si consiglia l'attento monitoraggio clinico dei pazienti che assumono questa associazione.

Rifampicina

Poiché rifampicina è un potente induttore di CYP3A4, i pazienti che iniziano una terapia a lungo termine con rifampicina (ad es. trattamento della tubercolosi) possono manifestare una perdita di efficacia di simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari sani, l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) per la simvastatina acida è stata ridotta del 93% dalla somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetto della simvastatina sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali

La simvastatina non inibisce il citocromo P450 3A4. Pertanto è improbabile che la simvastatina influisca sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno condotto su volontari sani e l'altro su pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina alla dose di 20-40 mg al giorno ha potenziato in modo modesto gli effetti di anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, misurato in *International Normalized Ratio* (INR), è aumentato da un valore basale di 1,7 a 1,8 e da 2,6 a 3,4 rispettivamente nello studio sui volontari sani e nello studio sui pazienti. Sono stati segnalati casi molto rari di rialzo dell'INR. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la somministrazione di simvastatina e abbastanza di frequente nelle prime fasi della terapia, onde garantire che non si verifichi una variazione 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 interrotto, si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La simvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con Simvastatina KRKA nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute segnalazioni rare di anomalie congenite in seguito a esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a simvastatina o a 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 da escludere un aumento delle anomalie congenite $\geq 2,5$ volte rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con simvastatina o altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione di farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza deve avere un impatto trascurabile sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria. Per questa ragione, la simvastatina non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stata esclusa una gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

Poiché molti prodotti medicinali sono escreti nel latte umano e in considerazione delle potenziali reazioni avverse, le donne che assumono simvastatina non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti della simvastatina sulla fertilità umana. La simvastatina non ha effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

La simvastatina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia in caso di guida o uso di macchinari deve essere tenuto presente che nell'esperienza post-commercializzazione è stata segnalata, raramente, la comparsa di capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi, registrati nel corso degli studi clinici e/o nell'uso post-commercializzazione, sono classificate in base alla valutazione dei rispettivi tassi di incidenza in ampi studi clinici a lungo termine e controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S, che hanno arruolato rispettivamente 20.536 e 4.444 pazienti (vedere paragrafo 5.1). Nello studio HPS sono stati registrati soltanto gli eventi avversi gravi, nonché mialgia, incrementi delle transaminasi seriche e di CK. Nello studio 4S sono stati registrati tutti gli eventi avversi sotto elencati. Quando i tassi di incidenza correlati alla simvastatina in questi studi sono risultati inferiori o simili a quelli del placebo, e quando gli eventi ragionevolmente correlabili al trattamento e riferiti spontaneamente sono risultati analoghi, tali eventi sono stati classificati come "rari".

Nello studio HPS (vedere paragrafo 5.1) che ha coinvolto 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o con placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg e dei pazienti trattati con placebo sono risultati sovrapponibili nella media dei 5 anni dello studio. I tassi di interruzione del trattamento per effetti indesiderati sono stati confrontabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia è stata < 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Un rialzo delle transaminasi (> 3 x ULN confermato da test ripetuti) si è verificato nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) di quelli trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate come segue: Molto comuni (> 1/10); Comuni ($\geq 1/100$ a < 1/10); Non comuni ($\geq 1/1000$ a < 1/100); Rari ($\geq 1/10.000$ a < 1/1000); Molto Rari (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rari: anemia

Disturbi del sistema immunitario:

Molto raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici:

Molto rari: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso:

Rari: cefalea, parestesia, capogiri, neuropatia periferica

Molto rari: compromissione della memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Patologie gastrointestinali:

Rari: costipazione, dolori addominali, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite

Patologie epatobiliari:

Rari: epatite/ittero

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: rash, prurito, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Rari: miopatia* (inclusa miosite), rhabdomiolisi 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 ai pazienti trattati con 20 mg/die (rispettivamente 1,0% vs. 0,02%) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Non nota: tendinopatia, a volte 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. IMNM è clinicamente caratterizzata da: persistente debolezza muscolare prossimale ed elevata creatin-chinasi sierica (segni che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine); biopsia muscolare che mostra miopatia necrotizzante senza infiammazione significativa; miglioramento con agenti immunosoppressori (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Rari: astenia

E' stata segnalata raramente un'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 disagio.

Esami diagnostici:

Rari: aumenti delle transaminasi seriche (alanina aminotransferasi, aspartato amino transferasi, gamma-glutamil trans peptidasi) (vedere paragrafo 4.4 *Effetti epatici*), elevati livelli della fosfatasi alcalina, aumentati livelli sierici della CK (vedere paragrafo 4.4).

Con le statine, compresa la simvastatina, sono stati riportati aumenti dell'HbA1 e dei livelli sierici del glucosio a digiuno.

Vi sono state rare segnalazioni successive alla commercializzazione di compromissione cognitiva (ad es. perdita della memoria, mancanza di memoria, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associati all'uso delle statine, compresa la simvastatina. Le segnalazioni sono in genere non gravi e reversibili dopo la sospensione della statina, con tempi variabili di insorgenza (da un giorno ad anni) e di risoluzione dei sintomi (mediana 3 settimane).

Con alcune statine sono stati riferiti i seguenti ulteriori eventi avversi:

- disturbi del sonno, inclusi gli incubi,
- disfunzione sessuale,
- diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o meno di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliceridi aumentati, anamnesi di ipertensione).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (10-17 anni)

In uno studio di 48 settimane che ha coinvolto bambini (ragazzi adolescenti allo stadio II o superiore della scala Tanner e ragazze almeno 1 anno post-menarca) di età 10-17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con il placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. Attualmente 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi sono stati riferiti pochissimi casi di sovradosaggio, con una dose massima assunta pari a 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze. Non esiste un trattamento specifico per i casi di sovradosaggio, per i quali si devono adottare misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: inibitori della HMG CoA reduttasi, codice ATC: C10AA01

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Rischio elevato di cardiopatia coronarica (CHD) o cardiopatia coronarica esistente

Nello studio HPS (*Heart Protection Study*), sono stati valutati gli effetti della terapia con simvastatina in 20.536 pazienti (di età compresa tra i 40 e gli 80 anni), con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, arteriopatia occlusiva o diabete mellito. In questo studio 10.269 pazienti hanno ricevuto simvastatina 40 mg/die e 10.267 hanno ricevuto placebo per un periodo medio di 5 anni. Al basale 6.793 pazienti (33%) presentavano livelli di C-LDL al di sotto dei 116 mg/dl; 5.063 pazienti (25%) livelli tra 116 mg/dl e 135 mg/dl e 8.680 pazienti (42%) livelli superiori a 135 mg/dl.

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die, rispetto al placebo, ha ridotto in modo significativo il rischio di mortalità per qualsiasi causa (1328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina *versus* 1507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$) grazie a una riduzione del 18% del tasso di morte coronarica (587 [5,7%] *versus* 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; riduzione del rischio assoluto pari all'1,2%). La riduzione di morti non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. La simvastatina ha inoltre ridotto il rischio di eventi coronarici importanti (un endpoint composito costituito da IM non fatale o morte da CHD) del 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto la necessità di ricorrere a

procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi impianto di bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e a procedure di rivascolarizzazione periferica e altri tipi di rivascolarizzazione non coronarica rispettivamente del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$). La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$): una percentuale attribuibile alla riduzione del 30% di ictus ischemico ($p < 0,0001$). In aggiunta, in un sottogruppo di pazienti affetti da diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicanze macrovascolari, incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazione degli arti inferiori o ulcere delle gambe, del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione percentuale del tasso di eventi è stata analoga in ciascun sottogruppo di pazienti studiato, inclusi i soggetti che non presentavano una coronaropatia, ma che avevano avuto una malattia cerebrovascolare o un'arteriopatia periferica, soggetti di sesso maschile e femminile, di età inferiore o superiore ai 70 anni all'ingresso nello studio, con o senza ipertensione, e soprattutto soggetti con livelli di colesterolo LDL inferiori a 3,0 mmol/l al momento dell'inclusione.

Nello studio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) è stato valutato l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale in 4.444 pazienti con CHD e colesterolo basale totale di 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pazienti con angina o un precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, cura standard e simvastatina 20-40 mg/die (2.221 soggetti) o placebo (2.223 soggetti) per un periodo mediano di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di morte del 30% (riduzione del rischio assoluto del 3,3%). La simvastatina ha ridotto il rischio di morte CHD del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La simvastatina ha ridotto inoltre il rischio di incorrere in eventi coronarici importanti (morte CHD più IM silente non fatale attestato in ospedale) del 34%. In aggiunta, la simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacchi ischemici transitori) del 28%. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi in termini di mortalità non cardiovascolare.

Lo Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 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 ($n = 1553$; 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 miopatia 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 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%.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

Popolazione pediatrica

Studi clinici in bambini ed adolescenti (10-17 anni)

In uno studio doppio-cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi allo stadio II di Tanner e superiore e ragazze che hanno avuto il menarca da almeno 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni (valore medio 14 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati con simvastatina o placebo per 24 settimane (studio base). Inclusione nello studio ha richiesto un livello basale di colesterolo LDL-C tra 160 e 400 mg / dl e almeno un genitore con un livello di LDL-C > 189 mg / dl. Il dosaggio 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 nelle successive. In una estensione di 24 settimane, 144 pazienti selezionati hanno continuato la terapia ricevendo 40 mg di simvastatina o placebo. La simvastatina ha significativamente diminuito i livelli di LDL-C, TG e Apo B. I risultati ottenuti dall'estensione 48 settimane sono comparabili a quelli osservati nello studio base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio ottenuto di LDL-C è stato di 124,9 mg / dl (range: 64,0-289,0 mg / dl) nel gruppo Simvastatina 40 mg rispetto a 207,8 mg / dl (range: 128,0-334,0 mg / dl) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosi crescenti da 10, 20 e fino a 40 mg al giorno con un intervallo di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto la media di LDL-C da 36,8% (placebo: 1,1% di incremento rispetto al basale), Apo B da 32,4% (placebo: 0,5%), i livelli di TG mediano del 7,9% (placebo: 3,2%) e l'aumento medio dei livelli di HDL-C del 8,3% (placebo: 3,6%). I benefici a lungo termine della simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH sono sconosciuti.

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 durante

l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta non è stata stabilita

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo che è rapidamente idrolizzato *in vivo* nel corrispondente β -idrossiacido, un potente inibitore dell'HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente a livello epatico; l'idrolisi nel plasma umano è molto lenta.

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate negli adulti. I dati farmacocinetici nei bambini e negli adolescenti non sono disponibili.

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e va incontro a un'estesa estrazione di primo passaggio a livello epatico. L'estrazione nel fegato è dipendente dal flusso ematico epatico. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. La disponibilità del β -idrossiacido nella circolazione sistemica dopo somministrazione orale di simvastatina è risultata inferiore al 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi si raggiunge all'incirca 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di cibo non influisce sull'assorbimento.

L'analisi farmacocinetica dopo dose singola e dosi multiple di simvastatina ha dimostrato che la somministrazione di dosi multiple non determina un accumulo del prodotto medicinale.

Distribuzione

La simvastatina e il suo metabolita attivo si legano alle proteine plasmatiche per più del 95%.

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il β -idrossiacido e quattro altri metaboliti attivi. Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stata escreta nelle urine e il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta le sostanze equivalenti escrete nella bile, nonché il farmaco non assorbito. Dopo la somministrazione endovenosa del metabolita β -idrossiacido, la sua emivita è stata in media di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine sotto forma di inibitori. Simvastatina è captata attivamente negli epatociti dal trasportatore OATP1B1.

Popolazioni speciali

I portatori dell'allele c.521T gene SLCO1B1 > C hanno un'attività OATP1B1 inferiore. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, simvastatina acida, è del 120% nei portatori eterozigoti (CT) dell'allele C e del 221% negli 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. In pazienti con il 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 convenzionali di farmacodinamica condotti nell'animale, tossicità al dosaggio ripetuto, genotossicità e cancerogenicità, non vi sono per il paziente altri rischi oltre a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Ai dosaggi massimi tollerati sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha dato luogo a malformazioni fetali, e non ha prodotto effetti su fertilità, funzione riproduttiva o sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Butil idrossi anisolo (E320)
Acido citrico, anidro
Acido ascorbico (E300)
Amido di mais
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Talco (E553b)
Propilene glicol
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a una temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/Al
Confezioni da 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 100x1
compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 037708120 - 20 mg compresse rivestite con film 10 compresse;
AIC n. 037708132 - 20 mg compresse rivestite con film 20 compresse;
AIC n. 037708144 - 20 mg compresse rivestite con film 28 compresse;
AIC n. 037708157 - 20 mg compresse rivestite con film 30 compresse;
AIC n. 037708169 - 20 mg compresse rivestite con film 40 compresse;
AIC n. 037708171 - 20 mg compresse rivestite con film 50 compresse;
AIC n. 037708183 - 20 mg compresse rivestite con film 56 compresse;
AIC n. 037708195 - 20 mg compresse rivestite con film 60 compresse;
AIC n. 037708207 - 20 mg compresse rivestite con film 84 compresse;
AIC n. 037708219 - 20 mg compresse rivestite con film 98 compresse;
AIC n. 037708221 - 20 mg compresse rivestite con film 100 compresse;
AIC n. 037708233 - 40 mg compresse rivestite con film 10 compresse;
AIC n. 037708245 - 40 mg compresse rivestite con film 20 compresse;
AIC n. 037708258 - 40 mg compresse rivestite con film 28 compresse;
AIC n. 037708260 - 40 mg compresse rivestite con film 30 compresse;
AIC n. 037708272 - 40 mg compresse rivestite con film 40 compresse;
AIC n. 037708284 - 40 mg compresse rivestite con film 50 compresse;
AIC n. 037708296 - 40 mg compresse rivestite con film 56 compresse;
AIC n. 037708308 - 40 mg compresse rivestite con film 60 compresse;
AIC n. 037708310 - 40 mg compresse rivestite con film 84 compresse;
AIC n. 037708322 - 40 mg compresse rivestite con film 98 compresse;
AIC n. 037708334 - 40 mg compresse rivestite con film 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2007

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO