

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPHEUS 20 mg compresse rivestite con film.

ALPHEUS 40 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina.

Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa da 20 mg contiene 140,96 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 40 mg contiene 281,92 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'intervallo posologico è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera. Aggiustamenti della dose, se richiesti, debbono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari, che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere 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 ALPHEUS. La dose iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrata in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria una ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti della dose, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, la dose iniziale raccomandata è ALPHEUS 40 mg/die alla

sera. In questi pazienti ALPHEUS deve essere utilizzato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

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

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

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

Per i pazienti che assumono ALPHEUS in concomitanza a fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, la dose di ALPHEUS non deve superare i 10 mg/die.

In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem, o prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir in concomitanza a ALPHEUS, la dose di ALPHEUS non deve superare i 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti con danno renale

Non sono necessarie modificazioni della dose in pazienti con danno renale moderato.

In pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), dosi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutati e, se ritenuti necessari, somministrati con cautela.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno, dai 10 ai 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg/die somministrata in dose singola alla sera. I bambini e gli adolescenti devono essere posti in regime di dieta standard ipocolesterolemica prima di iniziare il trattamento con simvastatina; occorre continuare questa dieta durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo posologico raccomandato è di 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è 40 mg/die. Le dosi devono essere individualizzate in base all'obiettivo terapeutico raccomandato secondo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati a intervalli di 4 o più settimane.

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

Modo di somministrazione

ALPHEUS va somministrato per via orale. ALPHEUS può essere somministrato come dose singola alla sera.

4.3 Controindicazioni

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

- In pazienti con IF omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di ALPHEUS >40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopia/rabdomiolisi

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

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopia/rabdomiolisi è correlato alla dose.

In una banca dati di studi clinici nei quali 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, con 24.747 pazienti (circa il 60%) dei quali arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopia è stata di circa 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni medicinali interagenti 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 miopia 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 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 % (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopia 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 miopia causata da interazioni con i medicinali* ed i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).

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

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina acida e accrescere il rischio di miopia e rabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLC01B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLC01B1 (c.521T>C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, hanno un'aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopia. Il rischio di miopia correlato ad un alto dosaggio (80 mg) di simvastatina è di circa 1% in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH i portatori dell'allele C omozigote (detto anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15% di sviluppare miopia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5%. Il rischio relativo è 0,3% in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione beneficio-rischio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti e le alte dosi, in quelli in cui si riscontra il genotipo CC, dovrebbero essere evitate. Tuttavia, l'assenza di

questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.

Misurazione dei livelli di creatinichinasi

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

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano le dosi della stessa, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a segnalare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, sensibilità o debolezza muscolari non spiegabili.

Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

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

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

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (maggiore di 5 volte il limite superiore alla norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Occorre considerare l'interruzione del trattamento, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultino inferiori a 5 volte il limite superiore alla norma. Occorre interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

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

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

In pazienti titolati alla dose di 80 mg è stato riscontrato un più alto tasso d'incidenza di miopatia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente poiché essi possono essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna certezza che tale monitoraggio possa prevenire la miopatia.

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

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

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

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

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem e alcune dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con statine (vedere il paragrafo 4.5). Nei pazienti con IF omozigote, questo rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza, per quanto riguarda gli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'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 paragrafi 4.2 e 4.5). Deve essere evitata l'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina.

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 formulazione di acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg/die con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato. Nei pazienti con IF omozigote, l'uso combinato di simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con lomitapide deve essere evitato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

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

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro del seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti che sono inibitori di BCRP (ad es. Elbasvir e grazoprevir) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumentato rischio di miopatia;

pertanto, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di simvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata; tuttavia, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Daptomicina

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

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a $>3 \times$ LSN). Quando in questi pazienti la simvastatina è stata interrotta o sospesa, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di eseguire gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stata stabilita una dose di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione della dose di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (per es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta a quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, e in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a tre volte il limite superiore alla norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa.

Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra *Miopatia/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 ALPHEUS interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'etiologia alternativa, non ricominciare la terapia con ALPHEUS.

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

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

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto 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 Kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Malattia interstiziale polmonare

Con alcune statine, compresa la simvastatina, sono stati segnalati casi di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con terapia a lungo termine (vedere il paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia interstiziale polmonare, la terapia con la statina deve essere interrotta

Popolazione pediatrica

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 ai 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 i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Alle adolescenti si devono dare consigli su metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore ai 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 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 ai 10 anni, e neppure nei bambini in età prepuberale e nelle ragazze in pre-menarca.

Eccipiente

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati. Inoltre, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta a un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due medicinali. 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 (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

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

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

Agenti interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
<i>Potenti inibitori del CYP3A4, per es.:</i>	
Itraconazolo	
Ketoconazolo	
Posaconazolo	
Voriconazolo	
Eritromicina	
Claritromicina	
Telitromicina	
Inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir)	Controindicati con simvastatina
Boceprevir	
Telaprevir	
Nefazodone	
Cobicistat	
Ciclosporina	
Danazolo	
Gemfibrozil	
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	Non raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina

Amiodarone	Non superare 20 mg/die di simvastatina
Amlodipina	
Verapamil	
Diltiazem	
Elbasvir	
Grazoprevir	
Lomitapide	Nei pazienti con IF omozigote, non superare 40 mg/die di simvastatina
Daptomicina	Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di simvastatina in pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
Ticagrelor	Non sono raccomandate dosi superiori a 40 mg al giorno di simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni 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 incrementando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione al metabolita acido.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata, come pure con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa la simvastatina con alcuni 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 è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina con simvastatina; pertanto l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o 0ATP1B1.

Danazolo

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

Gemfibrozil

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

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. 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. La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti. Se è necessario il trattamento con acido fusidico per via sistemica, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere anche paragrafo 4.4).

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata riportata 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.

- *Lomitapide*

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

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).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1

La simvastatina acida è un substrato della proteina di trasporto OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali che sono inibitori della proteina di trasporto OATP1B1 può portare ad un

aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida e ad un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)

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

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 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 C_{max} di simvastatina acida.

Ticagrelor

La somministrazione concomitante di ticagrelor con simvastatina ha aumentato la C_{max} di simvastatina dell'81% e l'AUC del 56% e ha aumentato la C_{max} di simvastatina acida del 64% e l'AUC del 52% con alcuni aumenti individuali pari a 2 – 3 volte. La somministrazione concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare reazioni avverse di simvastatina e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non vi è stato alcun effetto di simvastatina sui livelli plasmatici di ticagrelor. Non è raccomandato l'uso concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg.

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 dato luogo ad un aumento di 7 volte della esposizione al metabolita acido della simvastatina. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata.

Colchicina

Ci sono state segnalazioni di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con compromissione renale. È consigliabile uno stretto monitoraggio clinico di tali pazienti che assumono questa combinazione.

Daptomicina

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

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti che intraprendono una terapia a lungo termine con rifampicina (per es. il 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 di concentrazione plasmatica (AUC) 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 sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e abbastanza frequentemente 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 la somministrazione viene interrotta occorre 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

ALPHEUS è controindicato durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.3).

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

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con simvastatina od 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 dei medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, ALPHEUS non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con ALPHEUS deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Poiché molti medicinali vengono escreti nel latte materno e poiché potrebbero verificarsi gravi reazioni avverse, le donne che assumono ALPHEUS non devono allattare (vedere il paragrafo 4.3).

Fertilità

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

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

ALPHEUS non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiri durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing.

4.8 Effetti indesiderati

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

Nell'HPS (vedere paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con simvastatina 40mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con simvastatina 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. La frequenza di interruzione del

trattamento dovuta ad effetti indesiderati è risultata paragonabile (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (superiori a 3 volte il limite superiore della norma con conferma attraverso test ripetuti) nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia.

Disturbi del sistema immunitario:

Molto raro: Anafilassi

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso:

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: alterazione della memoria

Non nota: miastenia gravis.

Patologie dell'occhio:

Raro: visione offuscata, compromissione della visione

Non nota: miastenia oculare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Molto raro: eruzione lichenoidi da farmaco.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro: miopatia* (inclusa la miosite), rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere il 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).

Molto raro: rottura muscolare

Non nota: tendinopatia, tal volta complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)**.

** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno–mediata (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; biopsia muscolare che mostra una miopatia necrotizzante senza una significativa infiammazione; miglioramento con agenti immunosoppressivi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: ginecomastia.

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Raro: astenia.

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

Esami diagnostici:

Raro: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato amino transferasi, γ - glutamil transpeptidasi) (vedere il paragrafo 4.4 *Effetti epatici*), aumenti della fosfatasi alcalina; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere il paragrafo 4.4).

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

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 statina inclusa la simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non gravi, e reversibili dopo l'interruzione della terapia con statina, con tempi variabili per l'insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e la risoluzione dei sintomi (mediana di 3 settimane).

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

- Disturbi del sonno, compresi incubi
- Disfunzione sessuale
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 Kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età 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 placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi sono stati segnalati un numero limitato di casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata

di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze. Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In questo caso devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10A A01

Meccanismo d'azione

A seguito di 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 in mevalonato, una reazione precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

Il trattamento con simvastatina, 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1.507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), a causa di una riduzione del 18% del tasso di decesso coronarico (587 [5,7%] vs 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2% del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27% ($p < 0,0001$).

Simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi il by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. Simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sotto o al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale al basale di 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con

angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e 20-40 mg/die (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) per una durata mediana di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto 3,3%). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34%. Inoltre simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statisticamente significativa fra i gruppi per quanto riguarda la 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 = 1.553; 25,7 %) vs. simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5%); RR 0,94, IC95 %: 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 di confronto su efficacia e sicurezza di simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state del 30, 38, 41 e 47%, rispettivamente. Negli studi sui pazienti con iperlipidemia combinata (mista) su simvastatina 40 mg e 80 mg le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state del 28 e del 33% (placebo: 2%), rispettivamente, e gli incrementi medi del C-HDL sono stati del 13 e del 16% (placebo: 3%), rispettivamente.

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età (età media di 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o con placebo per 24 settimane (studio base). Il criterio di inclusione nello studio richiedeva un livello di C-LDL al basale compreso tra 160 e 400 mg/dl ed almeno un genitore con un livello di C-LDL > 189 mg/dl. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) è stato 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane, e successivamente 40 mg. In uno studio di estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per continuare la terapia ed hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.

La simvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo B. I risultati dello studio di estensione a 48 settimane sono stati paragonabili con quelli osservati nello studio base.

Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo simvastatina 40 mg è stato ottenuto il valore medio di C-LDL di 124,9 mg/dl (range: 64,0-289,0 mg/dl) rispetto a 207,8 mg/dl (range: 128,0-334,0 mg/dl) ottenuto nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con aumenti di dosaggio da 10, 20 fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto i livelli medi di C-LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal basale), di Apo B del 32,4% (placebo: 0,5%), e i livelli mediani dei TG del 7,9% (placebo: 3,2%) ed ha aumentato i livelli medi di C-HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%). Nei bambini con heFH non sono noti i benefici a lungo termine della simvastatina sugli eventi cardiovascolari.

Nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di dosaggi superiori a 40 mg al giorno. Nell'infanzia non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nel ridurre morbilità e mortalità vista negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta ad un estensivo processo di estrazione primaria a livello epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

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

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

Popolazioni speciali

Polimorfismo SLCO1B1

I Portatori dell'allele c.521T>C del gene SLC01B1 hanno un'attività OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, simvastatina acida, è 120 % nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e 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. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina acida, che può determinare un aumento del rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1 compressa rivestita con film da 20 mg contiene:

Eccipienti: Lattosio monoidrato, butilidrossianisolo, acido ascorbico, acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio

diossido, talco, ferro ossido giallo, ferro ossido rosso.

1 compressa rivestita con film da 40 mg contiene:

Eccipienti: Lattosio monoidrato, butilidrossianisolo, acido ascorbico, acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido, talco, ferro ossido rosso.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 mg compresse rivestite con film

Blister termosaldato PVC/PE/PVDC/Al in astuccio in cartone litografato.

Astuccio contenente 10 compresse in blister.

Astuccio contenente 28 compresse in due blister da 14 compresse.

40 mg compresse rivestite con film

Blister termosaldato PVC/PE/PVDC/Al in astuccio in cartone litografato.

Astuccio contenente 10 compresse in blister.

Astuccio contenente 28 compresse in due blister da 14 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

S.F. GROUP S.r.l.
Via Tiburtina, 1143
00156 Roma – Italia

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALPHEUS 20 mg compresse rivestite con film:

10 compresse rivestite con film da 20 mg

AIC n.037359015

ALPHEUS 20 mg compresse rivestite con film:

28 compresse rivestite con film da 20 mg

AIC n.037359027

ALPHEUS 40 mg compresse rivestite con film:

10 compresse rivestite con film da 40 mg

AIC n.037359039

ALPHEUS 40 mg compresse rivestite con film:

28 compresse rivestite con film da 40 mg

AIC n.037359041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12-04-2007

Data del Rinnovo più recente: 18-09-2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco