

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Simvastatina Aurobindo 10 mg compresse rivestite con film**

**Simvastatina Aurobindo 20 mg compresse rivestite con film**

**Simvastatina Aurobindo 40 mg compresse rivestite con film**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 10 mg di simvastatina.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 20 mg di simvastatina.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di simvastatina

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

Una compressa rivestita con film contiene 70 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa rivestita con film contiene 140 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa rivestita con film contiene 280 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Simvastatina Aurobindo 10 mg compresse:

Comprese rivestite con film rosa tenue, rotonde [diametro 6,1 mm], e biconvesse con impressa una "A" su un lato e "01" sull'altro.

Simvastatina Aurobindo 20 mg compresse:

Comprese rivestite con film rosa tenue, rotonde [diametro 8,1 mm], e biconvesse con impressa una "A" su un lato e "02" sull'altro.

Simvastatina Aurobindo 40 mg compresse:

Comprese rivestite con film rosa, rotonde [diametro 10,1 mm], e biconvesse con impressa una "A" su un lato e "03" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote) come aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare nei pazienti con manifesta malattia cardiovascolare aterosclerotica o diabete mellito, con livelli di colesterolo sia normali che

aumentati, come terapia aggiuntiva 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 del dosaggio è di 5-80 mg al giorno per via orale somministrati in dose singola alla sera. L'aggiustamento del dosaggio, se necessario, deve essere fatto ad intervalli di non meno di 4 settimane, sino a un massimo di 80 mg al giorno somministrati in dose singola alla sera. La dose di 80 mg è raccomandata solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto i loro obiettivi di trattamento con dosi più basse e quando ci si aspettano benefici che prevalgano sui rischi potenziali (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere sottoposto a una dieta standard povera di colesterolo e deve continuare questa dieta durante il trattamento con Simvastatina Aurobindo. La dose usuale iniziale è di 10-20 mg al giorno somministrati in dose singola alla sera. I pazienti che richiedono una forte riduzione delle LDL-C (più del 45%) possono iniziare con 20-40 mg al giorno somministrati in dose singola alla sera. L'aggiustamento del dosaggio, se necessario, deve essere effettuato come specificato sopra.

### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, la dose raccomandata di simvastatina è di 40 mg al giorno somministrati alla sera. In questi pazienti Simvastatina Aurobindo deve essere usata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

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

### Prevenzione cardiovascolare

La dose usuale di Simvastatina Aurobindo è da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola alla sera in pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata contemporaneamente alla dieta e all'esercizio fisico. L'aggiustamento del dosaggio, se necessario, deve essere effettuato come specificato sopra.

### Terapia concomitante

Simvastatina Aurobindo è efficace da sola o in associazione con i sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve essere fatta o più di 2 ore prima o più di 4 ore dopo l'assunzione di un sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono Simvastatina Aurobindo in concomitanza a fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, la dose di Simvastatina Aurobindo non deve superare i 10 mg/die. Nei pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem contemporaneamente a Simvastatina Aurobindo, la dose di Simvastatina Aurobindo non deve superare i 20 mg al giorno (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

### Posologia nell'insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale moderata non sono necessarie modifiche del dosaggio.

Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), dosi superiori a 10 mg al giorno devono essere attentamente valutate e, se ritenute necessarie, introdotte con cautela.

#### Uso nei pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

#### *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, 10-17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la consueta dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno la sera. Bambini e adolescenti devono essere messi a dieta standard per diminuire il colesterolo prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve continuare durante il trattamento con simvastatina.

Il range di dosaggio raccomandato è 10-40 mg al giorno; la dose massima raccomandata è 40 mg al giorno. Le dosi devono essere individualizzate in base all'obiettivo terapeutico raccomandato come consigliato dalle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). L'aggiustamento deve essere fatto ad intervalli di 4 settimane o più.

L'esperienza di simvastatina nell'età pre-puberale è limitata.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Miopia/Rabdomiolisi

La simvastatina, così come altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, può causare occasionalmente miopia, che si manifesta come dolore, dolorabilità o debolezza muscolare associati a un aumento della creatininchinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore del valore normale [ULN]. La miopia talvolta si manifesta come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e si sono verificati molto raramente casi con esito fatale. Il rischio di miopia è aumentato da livelli elevati di attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi nel plasma.

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, il rischio di miopia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In uno studio clinico nel quale 41.413 pazienti sono stati trattati con la

simvastatina, 24.747 (circa il 60%) sono stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza della miopatia è stata approssimativamente lo 0,03%, lo 0,08% e lo 0,61 % a 20, 40 e 80 mg al giorno rispettivamente. In questi studi i pazienti sono stati attentamente controllati e sono stati esclusi alcuni medicinali che provocano interazioni.

In uno studio clinico in cui i pazienti con una storia di infarto miocardico erano trattati con simvastatina 80 mg al giorno (follow-up medio anni 6.7), l'incidenza della miopatia era approssimativamente 1.0% in confronto allo 0.02% dei pazienti trattati con 20 mg al giorno. Approssimativamente metà di questi casi di miopatie si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza della miopatia durante ogni anno successivo al trattamento era approssimativamente dello 0.1% (vedere paragrafo 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 Aurobindo deve essere usata soltanto in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi del trattamento con dosi più basse e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina o un regime alternativo a base di statine con un più basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco (vedere sotto Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con medicinali e i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).

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

#### 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 miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a medicinali interagenti (ad es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un'augmentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato a una alta dose (80 mg) di simvastatina è di circa l'1 % in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele C omozigote (detto anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15 % di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5 %. Il rischio relativo è 0,3 % in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C deve 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, devono essere evitate. Tuttavia, l'assenza di questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.

#### Determinazione dei livelli di creatin chinasi

La creatin chinasi (CK) non deve essere misurata dopo un esercizio fisico intenso o in presenza di una qualsiasi causa alternativa plausibile di aumento della CK poiché questo rende difficile l'interpretazione del valore. Qualora i livelli basali della CK siano significativamente elevati (>5 x ULN), i livelli devono essere misurati di nuovo dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

### Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con la simvastatina, o ai quali la dose di simvastatina sta per essere aumentata, devono essere informati del rischio di miopatia e istruiti a segnalare subito qualsiasi dolore muscolare, dolorabilità o debolezza senza causa evidente.

Deve essere usata cautela nei pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Al fine di stabilire un valore basale di riferimento, deve essere misurato il livello di CK prima di iniziare il trattamento nelle seguenti situazioni:

- pazienti anziani (età  $\geq$  65 anni)
- genere femminile
- compromissione renale
- ipotiroidismo non controllato
- storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- precedente storia di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- abuso di alcool

In tali situazioni, deve essere considerato il rischio del trattamento in relazione ai possibili benefici, ed è raccomandato un monitoraggio clinico. Se un paziente ha precedentemente sofferto di disturbi muscolari durante il trattamento con fibrati o statine, il trattamento con un farmaco diverso appartenente alla stessa classe deve essere iniziato con cautela. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati ( $>5$  x ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

### Durante il trattamento

Se insorgono dolore muscolare, debolezza o crampi mentre un paziente è in trattamento con una statina, i livelli di CK devono essere misurati. Se, in assenza di un esercizio fisico intenso, questi livelli si riscontrano essere significativamente elevati ( $>5$  x ULN), il trattamento deve essere interrotto. Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagi quotidiani, anche se i livelli di CK sono  $<5$  x ULN, si deve considerare l'interruzione della terapia. Se si sospetta miopatia per qualunque altra ragione, il trattamento deve essere interrotto.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (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 creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK si normalizzano, allora si può considerare l'eventuale reintroduzione della statina o di una statina alternativa a dosi più basse e con uno stretto monitoraggio.

Un tasso più elevato di miopatia è stato osservato in pazienti trattati con la dose di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Sono raccomandate misurazioni periodiche della CK, in quanto possono risultare utili per identificare casi di miopatia subclinica. Tuttavia, non vi è alcuna garanzia che questo controllo prevenga la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta pochi giorni prima di un intervento di chirurgia maggiore e nei casi in cui intervenga una qualsiasi condizione medica o chirurgica importante.

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

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

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

Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina nei pazienti con IF omozigote.

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

fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

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

La simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o prima di 7 giorni dal termine della terapia 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 rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

Deve essere evitato l'uso contemporaneo di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem. 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 cosomministrazione 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).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e dosi di niacina (acido nicotinico) che modificano i lipidi ( $\geq 1$  g al giorno), ognuno dei quali può causare miopatia se somministrato da solo.

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 ( $\geq 1$  g/die).

Pertanto i medici valutando la terapia combinata di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinico) che modificano i lipidi ( $\geq 1$  g al giorno) o prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i benefici potenziali ed i rischi e devono controllare attentamente i pazienti per eventuali segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, specialmente durante i primi mesi di terapia e quando la dose di ogni medicinale è 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 ( $\geq 1$  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.

### Effetti epatici

Negli studi clinici, in pochi pazienti adulti che assumevano la simvastatina si sono verificati aumenti persistenti (fino a  $>3$  x ULN) delle transaminasi sieriche. Quando in questi pazienti è stato interrotto il trattamento con la simvastatina, generalmente i livelli delle transaminasi sono tornati lentamente ai livelli di pre-trattamento.

Si raccomanda di eseguire dei test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e in corso di trattamento, quando clinicamente indicato. I pazienti sottoposti a titolazione fino al dosaggio di 80 mg devono eseguire un esame aggiuntivo prima della titolazione, 3 mesi dopo la titolazione fino alla dose di 80 mg, e in seguito periodicamente (per es. ogni semestre) per il primo anno di trattamento. Deve essere posta particolare attenzione nei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, e in questi pazienti, gli esami clinici devono essere subito ripetuti e successivamente eseguiti con maggior frequenza. Se i livelli delle transaminasi mostrano un aumento evidente, in particolare se raggiungono valori 3 x ULN 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 Simvastatina Aurobindo, interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con Simvastatina Aurobindo.

Il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono quantità di alcool sostenute.

Come con altri agenti ipolipemizzanti, sono stati segnalati aumenti moderati ( $<3 \times \text{ULN}$ ) delle transaminasi sieriche a seguito della terapia con la simvastatina. Queste variazioni sono apparse subito dopo l'inizio della terapia con la simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata necessaria l'interruzione del trattamento.

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 - 6.9 mmol/L, BMI  $>30\text{kg/m}^2$ , livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

#### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia interstiziale polmonare con alcune statine inclusa la simvastatina, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere dispnea, tosse secca ed aggravamento dello stato generale di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre).

Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia interstiziale polmonare, la terapia con statine deve essere interrotta.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti di 10-17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote è stata valutata in uno studio clinico di ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post menarca da almeno un anno. Pazienti trattati con simvastatina avevano un profilo di effetti avversi generalmente simile a quelli di pazienti trattati con placebo. **Dosi superiori a 40 mg non sono state studiate in questa popolazione.** In questo studio controllato di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti maschi o femmine, o qualsiasi effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Le ragazze devono essere consigliate sui metodi contraccettivi appropriati 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  $>$  di 48 settimane e gli effetti a lungo termine sulla crescita fisica, intellettuale e sulla maturazione sessuale sono sconosciuti. La simvastatina non è stata studiata in pazienti più giovani di 10 anni di età, né nei bambini prima dell'età puberale né nelle ragazze prima dell'età del menarca.

#### Eccipienti

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

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

Gli studi sulle interazioni sono stati condotti soltanto negli adulti.

#### Interazioni farmacodinamiche

*Interazioni con medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopia quando somministrati da soli*



Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, è aumentato durante l'uso contemporaneo di fibrati. Inoltre, vi è un'interazione farmacocinetica con il gemfibrozil che produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Quando la simvastatina e il fenofibrato sono somministrati contemporaneamente, non c'è alcuna evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali di ciascun medicinale. Non sono disponibili dati di farmacovigilanza e farmacocinetica adeguati per gli altri fibrati. Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con simvastatina co-somministrata con dosi di niacina che modificano i lipidi ( $\geq 1$  g al giorno) (vedere paragrafo 4.4).

### **Interazioni farmacocinetiche**

Le raccomandazioni circa la prescrizione di medicinali interagenti sono riassunte nella tabella sotto riportata (vengono forniti ulteriori dettagli nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

<b>Interazioni con farmaci associate ad aumentato rischio di Miopatia/Rabdomiolisi</b>	
<b>Farmaci interagenti</b>	<b>Raccomandazioni circa la prescrizione</b>
<i>Potenti inibitori del CYP3A4:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (es. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	<b>Controindicati con la simvastatina</b>
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare i 10 mg di simvastatina giornalieri
Acido fusidico	Non raccomandato con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem	Non superare i 20 mg di simvastatina giornalieri
Lomitapide	Nei pazienti con IF omozigote, non superare 40 mg/die di simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare l'assunzione di succo di pompelmo quando si assume la simvastatina

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

#### *Interazioni che interessano gli inibitori del CYP3A4*

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. Inibitori potenti del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi nel corso della terapia con simvastatina innalzando il livello di attività inibitoria sulla HMG-CoA reduttasi nel plasma. Questi inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e

medicinali contenenti cobicistat. L'uso contemporaneo di itraconazolo ha prodotto un aumento superiore a 10 volte dell'esposizione alla simvastatina in forma acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha incrementato di 11 volte l'esposizione alla simvastatina acida.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della HIV proteasi (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 una statina alternativa) 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 i paragrafi 4.2 e 4.4).

#### ***Fluconazole***

Sono stati osservati rari casi di rhabdomiolisi associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e fluconazolo (vedere sezione 4.4.).

#### ***Ciclosporina***

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi aumenta con la somministrazione contemporanea 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 OATP1B1.

#### ***Danazolo***

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta con l'assunzione contemporanea di danazolo con simvastatina: pertanto, l'uso con danazolo è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### ***Gemfibrozil***

Il gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina in forma acida di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione del processo di glucuronidazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

#### ***Acido fusidico***

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

#### ***Amiodarone***

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dall'assunzione contemporanea di amiodarone con simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico in corso, è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti che assumevano 80 mg di simvastatina e amiodarone. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con amiodarone.

### ***Bloccanti del canale del calcio***

#### ***Verapamil***

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil e simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di farmacocinetica, l'uso contemporaneo di verapamil ha prodotto un aumento pari a 2.3 volte dell'esposizione della simvastatina in forma acida, dovuto probabilmente, in parte, all'inibizione del CYP3A4. Pertanto la dose di simvastatina non deve eccedere i 20 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con verapamil.

#### ***Diltiazem***

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte dell'esposizione della simvastatina acida, presumibilmente dovuta all'inibizione del CYP3A4. Pertanto la dose di simvastatina non deve eccedere i 20 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem.

#### ***Amlodipina***

Pazienti trattati contemporaneamente con amlodipina e simvastatina presentano un rischio aumentato di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, l'uso contemporaneo di amlodipina ha prodotto un aumento di 1,6 volte dell'esposizione di simvastatina acida. Perciò, la dose di simvastatina non deve eccedere i 40 mg al giorno nei 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).

#### ***Niacina (acido nicotinic)***

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati all'uso concomitante di simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinic) che modificano i lipidi ( $\geq 1$  g al giorno). In uno studio farmacocinetico, la somministrazione contemporanea di una singola dose di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di simvastatina 20 mg ha determinato un modesto aumento sia dell'AUC della simvastatina e della simvastatina acida sia della C<sub>max</sub> delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida.

#### ***Succo di pompelmo***

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione contemporanea di grandi quantità (oltre 1 litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina ha prodotto un aumento di 7 volte della concentrazione di simvastatina acida. L'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al

mattino e simvastatina la sera ha prodotto un aumento di 1,9 volte. Pertanto, deve essere evitata l'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina.

### ***Colchicina***

Sono stati riportati casi di miopatia e rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina, in pazienti con insufficienza renale. È consigliato un attento monitoraggio clinico dei pazienti che assumono questa combinazione.

### ***Rifampicina***

Poiché la Rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con rifampicina (es. trattamento della tubercolosi) possono sperimentare una perdita di efficacia di simvastatina. In uno studio farmacocinetico su volontari normali, 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. Pertanto, la simvastatina non influenza le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4.

### ***Anticoagulanti orali***

In due studi clinici, uno su volontari sani e l'altro su pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina a dosi di 20-40 mg al giorno ha determinato un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, espresso come indice di rapporto internazionale normalizzato (INR), è aumentato rispetto al valore basale rispettivamente di 1,7-1,8 nello studio sui volontari sani e di 2,6-3,4 nello studio sui pazienti. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici, deve essere determinato il tempo di protrombina prima di iniziare il trattamento con la simvastatina e con frequenza adeguata durante il periodo iniziale di terapia, in modo tale da assicurarsi che non si verificano alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati a intervalli di norma raccomandati a pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici. La stessa procedura deve essere ripetuta nel caso si modifichi la dose o si interrompa la somministrazione di simvastatina. Nei pazienti non in trattamento con anticoagulanti, la terapia con la simvastatina non è stata associata a sanguinamento o a variazioni del tempo di protrombina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### ***Gravidanza***

Simvastatina Aurobindo è controindicata in gravidanza (vedere 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 riportate rare segnalazioni di anomalie congenite dovute all'esposizione intrauterina di inibitori della HMG-CoA riduttasi. Tuttavia, in una analisi di circa 200 gravidanze, seguite in modo prospettico, esposte durante il primo trimestre alla simvastatina o a un altro inibitore della HMG-CoA riduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è stata comparabile a quella riscontrata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente per escludere un aumento di 2,5 volte o superiore di anomalie congenite rispetto all'incidenza di base.

Nonostante non vi siano evidenze che l'incidenza di anomalie congenite nei figli di pazienti in trattamento con la simvastatina o con un altro inibitore della HMG-CoA riduttasi strettamente correlato differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento della madre con simvastatina può ridurre nel feto i livelli di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, generalmente, l'interruzione di medicinali

ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sui rischi a lungo termine associati a ipercolesterolemia primaria. Per questi motivi, Simvastatina Aurobindo non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza, che stiano pianificando una gravidanza o che sospettino di essere incinte. Il trattamento con Simvastatina Aurobindo deve essere sospeso per tutta la durata della gravidanza o fin quando non sia stato accertato 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 siano escreti nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno e a causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi, le donne in trattamento con Simvastatina Aurobindo non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

Simvastatina Aurobindo non influenza o influenza in maniera trascurabile la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Tuttavia, durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, bisogna tener presente che sono stati segnalati casi rari di vertigini nell'esperienza post-marketing.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le frequenze dei seguenti eventi avversi segnalati durante studi clinici e/o segnalati dopo l'immissione in commercio, sono classificate in base alla valutazione del tasso di incidenza durante ampi studi clinici, a lungo termine e controllati verso placebo, in particolare lo studio HPS (Heart Protection Study) e lo studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) con 20.536 e 4.444 pazienti, rispettivamente (vedere paragrafo 5.1). Per l'HPS, sono stati registrati solo eventi avversi gravi come mialgia, aumento delle transaminasi sieriche e del CK. Per il 4S, sono stati registrati tutti gli eventi avversi riportati di seguito. Se in questi studi i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina risultavano minori o simili a quelli relativi al placebo, e vi erano segnalazioni di eventi spontanei ragionevolmente classificabili, in base alla valutazione del rapporto di causalità, come correlati, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere paragrafo 5.1) che ha coinvolto 20.536 pazienti trattati con 40 mg al giorno di simvastatina (n=10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono stati sovrapponibili tra i pazienti trattati con 40 mg di simvastatina e i pazienti trattati con placebo su una media di 5 anni di studio. La frequenza di interruzione dovuta agli effetti indesiderati è stata simile (4,8% nei pazienti trattati con la simvastatina 40 mg in confronto al 5,1% nei pazienti trattati con il placebo). L'incidenza di miopatia è stata <0,1% nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina. Sono state riscontrate transaminasi elevate (>3 x ULN, confermato da test ripetuto) nello 0,21% (n=21) dei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina in confronto allo 0,09% (n=9) dei pazienti trattati con il placebo.

La frequenza degli effetti indesiderati è indicata come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ )

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 psichiatrici:**

Molto raro: insonnia.  
Non nota: depressione.

#### Patologie del sistema nervoso

*Raro:* cefalea, parestesia, capogiri, neuropatia periferica  
*Molto raro:* deterioramento della memoria

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

*Non nota:* malattia polmonare interstiziale (vedere sezione 4.4)

#### Patologie gastrointestinali

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

#### Patologie epatobiliari:

*Raro:* epatite/ittero.  
*Molto raro:* insufficienza epatica fatale e non fatale

#### Disturbi del sistema immunitario:

*Molto raro:* anafilassi

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Raro:* eruzione cutanea, prurito, alopecia

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

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

\*In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente in pazienti trattati con simvastatina 80 mg al giorno rispetto a quelli trattati con 20 mg al giorno (1,0% vs 0,02% rispettivamente). (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

*Non nota:* tendinopatia, talvolta complicata da rottura;

Frequenza non nota: Miopatia necrotizzante immuno mediata (vedere paragrafo 4.4)

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

*Non noto:* disfunzione erettile

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

*Raro:* astenia

In casi rari è stata segnalata una sindrome apparente da ipersensibilità che ha incluso alcuni dei seguenti sintomi: 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 dei livelli delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumenti della fosfatasi alcalina; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compresa Simvastatina Aurobindo.

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

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati con alcune statine:

- Disturbi del sonno, compresi incubi
- Disfunzione sessuale
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze 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 Aurobindo è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Finora, sono stati segnalati un numero limitato di casi da sovradosaggio; la dose massima assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza sequele. In caso di sovradosaggio, non esiste un trattamento specifico. In questo caso, devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA riduttasi

**Codice ATC: C10AA01**

Meccanismo di azione

Dopo ingestione orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella forma attiva beta-idrossiacida corrispondente, che possiede una potente attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi (3-idrossi-3-metilglutaril-CoA riduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, un passaggio precoce che limita la velocità di biosintesi del colesterolo.

È stato dimostrato che la simvastatina riduce sia le concentrazioni normali che quelle elevate di C-LDL. Le LDL si formano a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e vengono catabolizzate prevalentemente dal recettore ad alta affinità per le LDL. Il meccanismo con cui la simvastatina riduce le LDL può coinvolgere sia l'abbassamento della concentrazione di colesterolo-VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore per le LDL, portando a una diminuzione della produzione e a un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con la simvastatina. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i trigliceridi (TG) plasmatici. Come risultato di queste modificazioni il rapporto tra il colesterolo totale e il C-HDL e il rapporto fra il C-LDL e il C-HDL sono ridotti.

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

Nell'Heart Protection Study (HPS), sono stati studiati gli effetti della terapia con la simvastatina su 20.536 pazienti (età 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 40 mg di simvastatina al giorno e 10.267 pazienti con il placebo per una durata media di 5 anni. Al valore basale, 6.793 pazienti (33%) avevano livelli del 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 40 mg di simvastatina al giorno paragonato con il placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di tutte le cause di mortalità (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con la simvastatina rispetto a 1.507 pazienti [14,7%] trattati con il placebo;  $p=0,0003$ ), a causa di una riduzione del 18% del tasso di decesso coronarico (587 [5,7%] contro 707 [6,9%];  $p=0,0005$ ; riduzione del rischio assoluto dell'1,2%). La riduzione dei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di infarto del miocardio -MI- non fatale e decessi per cardiopatia coronarica -CHD-) del 27% ( $p < 0,0001$ ). La simvastatina ha ridotto la necessità di procedure di rivascolarizzazione coronarica (incluso innesto di un by-pass aorto-coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica ed altre procedure di rivascolarizzazione non coronariche del 30% ( $p < 0,0001$ ) e 16% ( $p = 0,006$ ), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ( $p < 0,0001$ ), attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari, incluse procedure di 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 particolare quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3.0 mmol/l al momento dell'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) è stato valutato l'effetto della terapia con la simvastatina sulla mortalità totale di 4.444 pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) e con valori di colesterolo totale basale compresi fra 212 e 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In questo studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, i pazienti con angina o un precedente infarto del miocardio (MI) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard, e 20-40 mg di simvastatina al giorno ( $n = 2.221$ ) o placebo ( $n = 2.223$ ) per una durata media di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto del 3,3%). Il rischio di decesso per cardiopatia coronarica (CHD) è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso per cardiopatia coronarica -CHD- più infarto del miocardio -MI- verificato in ospedale e MI silente non fatale) del 34%. Inoltre, la simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacchi



ischemici transitori) del 28%. Non vi è stata differenza statisticamente significativa tra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Lo studio dell'efficacia di ulteriori riduzioni del colesterolo ed emocisteina (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a 20 mg (follow up medio 6,7 anni) sui principali eventi vascolari (MVEs; definito come CHD fatale, MI non fatale, procedura di rivascularizzazione coronarica, ictus non-fatale o fatale, o procedura di rivascularizzazione periferica) in 12.064 pazienti con storia di infarto del miocardio. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i due gruppi; simvastatina 20 mg (n=1553; 25,7%) rispetto a simvastatina 80 mg (n=1477; 24,5%); RR 0,94, IC 95%: 0,88-1,01. La differenza assoluta del colesterolo LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata  $0.35 \pm 0.01$  mmol/L. I profili di sicurezza sono risultati simili nei due gruppi di trattamento, tranne l'incidenza di miopia che è stata di circa 1,0% nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg, in confronto allo 0,02% per i pazienti trattati con simvastatina 20 mg. Circa la metà di questi casi di miopia si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopia durante ogni anno di trattamento successivo è stata circa 0,1%.

#### Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

Negli studi che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg al giorno 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) trattati con la simvastatina 40 mg e 80 mg, le riduzioni medie dei trigliceridi sono state del 28 e 33% (placebo: 2%), rispettivamente, e gli incrementi medi del C-HDL sono stati del 13 e 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) di 10-17 anni di età (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati con simvastatina o placebo per 24 settimane (studio di base). L'inclusione nello studio richiedeva un livello basale di colesterolo LDL tra 160 e 400 mg/dl e almeno un genitore con un livello LDL-C >189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno, di sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e poi 40 mg. In uno studio di estensione di 24 settimane, 144 pazienti hanno potuto continuare la terapia e hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.

Simvastatina ha diminuito significativamente i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo-B. I risultati dell'estensione a 48 settimane sono paragonabili a quelli osservati nello studio di base.

Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio ottenuto di LDL-C è stato 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 trattato con placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosi crescenti da 10, 20 e fino a 40 mg al giorno a 8 settimane di intervallo), 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%), e i livelli di TG mediano del 7,9% (placebo: 3,2%) e l'aumento medio dei livelli di HDL-C dell'8,3% (placebo: 3,6%). I benefici a lungo termine della simvastatina sugli effetti cardiovascolari nei bambini con heFH sono sconosciuti.

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 la morbilità e la mortalità in età adulta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La simvastatina è un lattone inattivo che viene rapidamente 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 nel plasma umano è molto lenta.

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

#### **Assorbimento**

Nell'uomo la simvastatina è prontamente assorbita e viene sottoposta a un ampio effetto di primo passaggio 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 all'incirca 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e ripetute di simvastatina ha mostrato che non si verifica accumulo del farmaco dopo dosi ripetute.

#### **Distribuzione**

Il legame della simvastatina e del suo metabolita attivo con le proteine plasmatiche è superiore al 95%.

#### **Eliminazione**

Simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e quattro 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 ritrovata nelle feci rappresenta gli equivalenti del medicinale assorbito escreto nella bile e di quello non assorbito. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. In media solo lo 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.

La simvastatina viene assorbita attivamente negli epatociti dal trasportatore OATP1B1.

#### **Popolazioni speciali**

##### **Polimorfismo SLCO1B1**

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 presentano minore attività di OATP1B1. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, la simvastatina acida è del 120% nei portatori dell'allele C in eterozigosi (CT) dell'allele C e del 221% portatori dell'allele in omozigosi (CC) rispetto a quello dei pazienti con il genotipo più comune (TT). Nella popolazione europea l'allele C ha una frequenza del 18%. Nei pazienti con polimorfismo di SLCO1B1 vi è il rischio di aumentata esposizione alla simvastatina acida, che può portare ad un aumentato rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

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

Sulla base di studi convenzionali su animali riguardo a 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, sulla funzione riproduttiva o sullo sviluppo neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa*

Butilidrossianisolo (E 320)  
Acido ascorbico (E 300)  
Acido citrico monoidrato (E 330)  
Cellulosa microcristallina (E 460a)  
Amido di mais pregelatinizzato  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato (E 470B)

*Rivestimento della compressa*

Ipromellosa (E 464)  
Idrossipropilcellulosa (E 463)  
Titanio diossido (E 171)  
Talco (E 553b).  
Ferro ossido giallo (E 172) – (Per 10/20 mg)  
Ferro ossido rosso (E 172) – (Per 10/20/40 mg)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

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

Le compresse sono confezionate in blister PVC/PE/PVDC/alluminio da 10, 20, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
via San Giuseppe 102  
21047 - Saronno (VA)

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

AIC n. 038770018 - 10 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770020 - 10 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770285 - 10 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770032 - 10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770044 - 10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770057 - 10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770069 - 10 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770297 - 10 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770071 - 10 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770309 - 10 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770083 - 10 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770095 - 10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770107 - 20 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770119 - 20 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770311 - 20 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770121 - 20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770133 - 20 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770145 - 20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770158 - 20 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770323 - 20 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770160 - 20 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770335 - 20 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770172 - 20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770184 - 20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770196 - 40 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770208 - 40 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770347 - 40 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770210 - 40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770222 - 40 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 03877023440 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770246 - 40 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770350 - 40 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770259 - 40 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770362 - 40 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770261 - 40 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 038770273 - 40 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 28/04/2009

Data del rinnovo più recente: 26/07/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**