

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**TAVACOR 20 mg compresse**

**TAVACOR 40 mg compresse**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**TAVACOR 20 mg compresse**

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: lovastatina mg 20

Eccipienti effetti noti: lattosio, olio di ricino idrogenato.

**TAVACOR 40 mg compresse**

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: lovastatina mg 40

Eccipienti effetti noti: lattosio, olio di ricino idrogenato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria inclusa l'ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o l'iperlipemia mista (tipo IIa e IIb) quando la sola risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche (aumento dell'attività fisica e se indicato riduzione del peso corporeo) sia risultata inadeguata.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti ad alto rischio di un evento cardiovascolare maggiore (soggetti con rischio superiore del 20%, colesterolo totale maggiore di 190 mg/dl e colesterolo LDL maggiore di 115 mg/dl).

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in pazienti con cardiopatia ischemica, per la riduzione del rischio di infarto del miocardio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lovastatina è somministrata per via orale e deve essere assunta durante la cena. Se al paziente sono state prescritte dal medico due assunzioni al giorno, queste sono da intendersi una a colazione e l'altra a cena. Non assumere Lovastatina a digiuno.

Prima di iniziare il trattamento con Lovastatina il paziente, deve essere posto a dieta standard ipocolesterolemica, che deve continuare durante il trattamento.

Ipercolesterolemia

Il dosaggio iniziale è di 10 mg/die in dose singola alla sera durante il pasto. Il dosaggio può essere aggiustato ad intervalli di quattro settimane sino ad un massimo di 40 mg/die.

Il dosaggio deve essere ridotto nel caso di abbassamento del colesterolo-LDL sotto 75 mg/100 ml e di colesterolo-totale sotto 140 mg/100 ml.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in pazienti con cardiopatia ischemica.

Nella cardiopatia ischemica, il dosaggio iniziale è di 20 mg/die in dose singola la sera durante il pasto. Il dosaggio può essere aggiustato ad intervalli di quattro settimane sino al massimo di 80 mg/die in dose singola la sera con il pasto o in due dosi (una a colazione e l'altra a cena).

Il dosaggio deve essere ridotto nel caso di abbassamento del colesterolo-LDL sotto 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l) e di colesterolo-totale sotto 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l).

In caso di sospetta o reale mancata assunzione di una dose di Lovastatina non assumere il farmaco fuori dell'orario prestabilito o insieme alla dose successiva. La mancata assunzione di una dose non compromette l'efficacia della terapia. Riprendere l'assunzione secondo gli schemi terapeutici stabiliti senza recuperare la dose non assunta.

#### *Popolazione pediatrica.*

La sicurezza e l'efficacia di TAVACOR nei bambini non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### *Terapia concomitante*

La Lovastatina può essere assunta in concomitanza con altri agenti ipocolesterolemizzanti (sequestranti biliari), ma in questo caso non deve essere superata la dose di 20 mg/die. Va adottata cautela nella associazione terapeutica con gemfibrozil, altri fibrati, niacina (acido nicotico) (dose di 1g/die o maggiore) (Non superare i 20 mg/die vedere anche 4.5).

Per i pazienti che assumono contemporaneamente amiodarone e verapamil, vedere 4.4 "Effetti sulla muscolatura".

Nei pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance di creatinina inferiore o uguale a 30 ml/min) dosaggi superiori a 20 mg/die devono essere attentamente valutati.

La somministrazione in pazienti ultrasessantacinquenni deve implicare una scrupolosa valutazione del rischio e un attento monitoraggio delle possibili reazioni avverse.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre statine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Malattie epatiche in fase attiva, innalzamento delle transaminasi, colestasi.

Miopia.

Non somministrare nei casi di gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento (v. par. 4.6).

### **4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'impiego**

#### *Precauzioni*

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 TAVACOR deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

La Lovastatina può aumentare i livelli sierici di creatin-chinasi e di transaminasi.

Eseguire tests di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento con lovastatina, 6 e 12 settimane dopo l'inizio della terapia, ogni volta che si aumenti la dose ed almeno 2 volte l'anno indipendentemente da aggiustamenti di dosaggio.

La Lovastatina interagisce con molti farmaci, per cui il paziente deve essere informato della necessità di riferire al medico di tutti i farmaci di cui si fa uso e di cui si ha intenzione di fare uso (compresi quelli acquistabili senza prescrizione medica e i rimedi fitoterapici).

Il paziente deve essere informato della necessità di riferire al medico la comparsa di febbre, debolezza, dolori muscolari, dolore spontaneo ed alla palpazione e la comparsa di urine scure durante il trattamento.

Lovastatina possiede un effetto solo moderato sui trigliceridi e non è indicata quando è rilevante l'ipertrigliceridemia in presenza di disturbi di alterazione metabolica dei grassi (per es. iperlipidemia dei Tipi I, IV e V secondo Fredrickson).

Per l'iperlipemia Tipo III non vi sono sufficienti esperienze.

La Lovastatina è meno efficace nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, perché questi pazienti mancano di recettori LDL funzionali.

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigoti, la Lovastatina sembra aumentare con maggiore frequenza le transaminasi.

#### *Avvertenze*

La specialità contiene, tra gli eccipienti lattosio, pertanto non deve essere somministrata a pazienti con rari problemi di intolleranza al galattosio, con deficienza della lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### **Effetti sulla muscolatura: Miopatia/Rabdomiolisi (vedi anche sezione 4.5)**

La Lovastatina come altri inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi) può causare occasionalmente miopatia, che si manifesta con dolori muscolari, dolenzia, dolorabilità, debolezza, e/o aumento dei livelli di creatin-chinasi (fino a 10 volte i valori massimi di riferimento).

La miopatia talvolta si manifesta come rabdomiolisi con o senza blocco renale acuto secondario a mioglobinuria, raramente con esito fatale.

#### *Il rischio di miopatia è correlato alla dose.*

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è notevolmente aumentato dall'uso concomitante di Lovastatina con amiodarone e/o verapamil. La dose di Lovastatina non deve superare i 40 mg/die in pazienti che ricevano un trattamento concomitante di amiodarone o verapamil. L'uso concomitante di Lovastatina a dosi superiori a 40 mg/die e amiodarone o verapamil dovrebbe essere evitato salvo che i benefici non prevalgano sull'aumentato rischio di miopatia.

#### **Il rischio di miopatia/rabdomiolisi potenziale o documentato è inoltre aumentato dall'uso concomitante di Lovastatina con:**

potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (la Lovastatina è un substrato del citocromo P450 isoforma 3A4 (CYP3A4): amiodarone, cannabinoidi, claritromicina, ciclosporina, chinino, cimetidina, danazolo, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fluoxetina, fluvoxamina, inibitori delle HIV proteasi, indinavir, iperico, itraconazolo, ketoconazolo, omeprazolo, metronidazolo, miconazolo, nefazodone, nelfinavir, nifedradil, norfloxacin, propoxifene, ritonavir, saquinavir, sertralina, telitromicina, troleandomicina, verapamil, zafirlukast, discrete quantità di succo di pompelmo (0,20 l/die) e di camomilla.

farmaci ipolipemizzanti che possono causare da soli miopatia: gemfibrozil, altri fibrati, o alte dosi di niacina (acido nicotinic) (1g/die o dosi maggiori), in particolare se associati ad alte dosi di lovastatina maggiori di 20 mg/die.

concomitante assunzione di altri farmaci non ipocolesterolemizzanti, quali beta-bloccanti, diuretici che causano ipokaliemia, cimetidina, teofillina, terbutalina, barbiturici e colchicina.

disturbi elettrolitici, convulsioni, disturbi della funzione tiroidea, ipotermia, acidosi metabolica, ipossia, infezioni virali (Epstein-Barr, influenza, coccidiosi, ecc.), farmaci d'abuso (alcol, amfetamina, cocaina, LSD, ecstasy, ecc.).

#### **Di conseguenza:**

L'uso concomitante di Lovastatina con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori delle HIV proteasi, nefazodone discrete quantità di succo di pompelmo (0,20 l/die) e camomilla dovrebbe essere evitato. Nei casi in cui il trattamento con questi farmaci fosse indispensabile, la somministrazione di Lovastatina dovrebbe essere sospesa. L'uso concomitante di altri farmaci aventi un forte effetto inibitore del sistema CYP3A4 dovrebbe essere evitato salvo che i benefici attesi non prevalgano sul rischio possibile.

La dose di Lovastatina non dovrebbe superare i 20 mg/die in pazienti che ricevano un trattamento concomitante con farmaci immunosoppressivi (esemp. ciclosporina), gemfibrozil, altri fibrati, o alte dosi di niacina (acido nicotinico) (1g/die o dosi maggiori).

L'uso combinato di Lovastatina e fibrati o niacina dovrebbe essere evitato a meno che il beneficio di una ulteriore riduzione dei livelli di lipidi non giustifichi l'aumentato rischio della terapia associata. L'aggiunta di questi farmaci alla Lovastatina induce una modesta riduzione addizionale del colesterolo LDL, ma può ridurre ulteriormente i trigliceridi e aumentare il colesterolo HDL.

La dose di Lovastatina non deve superare i 40 mg/die in pazienti che ricevano un trattamento concomitante di amiodarone o verapamil. L'uso concomitante di Lovastatina a dosi superiori a 40 mg/die e amiodarone o verapamil dovrebbe essere evitato salvo che i benefici non prevalgano sul rischio aumentato di miopatia.

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con Lovastatina o ai quali venga aumentata la dose devono essere avvertiti del rischio di miopatia e invitati a segnalare al Medico curante eventuali dolori muscolari spontanei o indotti (ad esempio dalla palpazione), stanchezza, debolezza, febbre, urine scure.

La terapia con Lovastatina deve essere immediatamente sospesa in presenza di diagnosi o sospetta diagnosi di miopatia.

La presenza dei suddetti sintomi e/o l'innalzamento della CK (>10 volte) sono indicativi di miopatia. Nella maggior parte dei casi in cui viene interrotto il trattamento, i dolori muscolari scompaiono e i livelli di CK tendono a tornare ai valori normali. Controlli periodici delle CK dovrebbero essere eseguiti nei pazienti che iniziano la terapia o che aumentano il dosaggio, anche se non esiste certezza che i controlli possano prevenire la miopatia.

Molti pazienti che hanno sviluppato una rabdomiolisi in terapia con Lovastatina presentavano una anamnesi complicata, inclusa insufficienza renale conseguente a diabete mellito di lunga durata.

Il medico dovrebbe prescrivere Lovastatina ponendo attenzione ai pazienti che hanno già presentato miopatia a seguito di trattamento con statine o fibrati o che soffrono di malattie che aumentano il rischio di rabdomiolisi (ipertiroidismo non curato, miopatia ereditaria, alcolisti).

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

### **Disfunzioni epatiche**

L'aumento delle transaminasi sieriche fino a 3 volte i valori normali è stato segnalato nell'1,9% dei pazienti adulti che hanno assunto Lovastatina per almeno 1 anno: in questi casi è necessario interrompere la terapia. L'aumento compare in genere dopo 3-12 mesi senza segni o sintomi associati. La sospensione del trattamento riporta lentamente alla normalità il livello delle transaminasi. Non si sono osservati segni di ipersensibilità.

Nello studio clinico Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) della durata di 48 settimane l'incidenza dell'aumento persistente delle transaminasi sieriche è stata dello 0.1% con placebo, 0.1% con 20 mg/die, 0.9% con 40 mg/die e 1.5% con 80 mg/die di Lovastatina. Nella sorveglianza post-marketing, disturbi epatici sintomatici sono stati raramente segnalati.

In uno studio della durata media di oltre 5 anni [Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, AFCAPS/TexCAPS] condotto su 6605 pazienti, di cui 3304 trattati con 20-40 mg/die di Lovastatina, l'incidenza di pazienti con aumento (> 3 volte il limite) di alanina-transferasi [ALT] e aspartato-amminotransferasi [AST] non è risultata significativamente diversa da quella osservata con placebo.

Test di funzionalità epatica (ALT, AST) sono raccomandati prima dell'inizio della terapia e dopo 6 e 12 settimane di terapia o di un aumento della dose, quindi con periodicità semestrale. I pazienti che sviluppano un aumento delle transaminasi devono essere monitorati fino a quando i valori non rientrano nella norma. Un aumento delle ALT o AST superiore a 3 volte i valori normali deve indurre a interrompere la terapia.

Il farmaco dovrebbe essere somministrato con cautela a pazienti alcolisti o con anamnesi di disturbi epatici.

Prima di estrazioni dentarie avvisare il proprio dentista di essere in terapia con Lovastatina.

Potrebbe essere necessario interrompere la terapia con Lovastatina alcuni giorni prima di essere sottoposti ad intervento chirurgico o ad altro intervento medico invasivo.

A tal fine informare sempre i sanitari di essere sottoposti a terapia con Lovastatina.

**Malattia interstiziale polmonare:** Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedi sez 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, perdita di peso, e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia interstiziale polmonare, la terapia con la statina deve essere interrotta.

### **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>30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

### **Popolazione pediatrica**

In un numero limitato di studi controllati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1), non vi è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o maturazione sessuale nei ragazzi adolescenti o sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. Le femmine adolescenti dovrebbero essere consigliate su adeguati metodi contraccettivi durante la terapia con lovastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). TAVACOR non è stato adeguatamente studiato nei bambini in età pre-puberale o nelle ragazze pre-menarca, né nei pazienti di età inferiore ai 10 anni.

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

### *Interazioni con inibitori del CYP3A4*

La Lovastatina è metabolizzata principalmente dalla isoforma CYP3A4 del citocromo P450, ma non inibisce l'enzima e quindi non si ritiene che possa modificare il metabolismo di altri farmaci che vengono metabolizzati dall'enzima CYP3A4.

I seguenti inibitori dell'isoenzima possono aumentare il rischio di miopatia riducendo la clearance plasmatica di Lovastatina: itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori delle HIV proteasi, nefazodone, ciclosporina, succo di pompelmo (0,20 litri ed oltre), camomilla (vedi anche sez. 4.4).

### *Interazioni con ipolipemizzanti*

Il rischio di miopatia è aumentato dai seguenti farmaci, che già da soli possono indurre miopatia: gemfibrozil, altri fibrati, niacina (acido nicotinico) (>1g/die).

### *Altre interazioni*

Amiodarone o verapamil: il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di questi farmaci con lovastatina e altri inibitori della HMG-CoA reduttasi.

Anticoagulanti cumarinici: la assunzione di inibitori della HMG-CoA reduttasi può modificare il tempo di protrombina, per cui la somministrazione di Lovastatina deve essere accompagnata da periodici controlli. Dopo stabilizzazione del tempo di protrombina, i controlli possono essere eseguiti con la frequenza usuale dei pazienti in terapia anticoagulante. Nei casi di modifica della dose di Lovastatina, la procedura deve essere ripetuta.

Propranololo: non sono state riscontrate interazioni farmacodinamiche.

Digossina: non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche.

Ipoglicemizzanti orali: non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche.

ACE inibitori, diuretici, antinfiammatori non steroidei: non sono state riscontrate interazioni cliniche.

Funzione endocrina: benché gli inibitori della HMG-CoA reduttasi potrebbero teoricamente ridurre la produzione di steroidi della ghiandola surrenale e delle gonadi, la Lovastatina ha dimostrato di non ridurre i livelli plasmatici basali di cortisolo e di testosterone.

Funzione tiroidea: prestare attenzione in casi di ipotiroidismo e ipertiroidismo.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

La Lovastatina è controindicata in gravidanza.

Prima della prescrizione a donne in età fertile si raccomanda di eseguire un test di gravidanza. Qualora, in corso di trattamento con Lovastatina venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento stesso deve essere immediatamente sospeso. Benché il suo passaggio e/o quello dei suoi metaboliti nel latte materno non sia stato dimostrato, per non esporre a potenziale tossicità i neonati, la somministrazione deve essere evitata nelle donne che allattano oppure nel caso di terapia indispensabile è necessario sospendere l'allattamento.

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

Nessun effetto noto.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono usualmente di natura lieve e transitoria. La percentuale di pazienti che hanno sospeso la terapia nel corso dello studio EXCEL di 48 settimane per eventi avversi giudicati possibilmente, probabilmente o sicuramente attribuiti alla Lovastatina è 4,6% contro 2,5% del placebo. Gli eventi riscontrati in percentuale superiore allo 0,5 e 1% sono riportati nella tabella seguente

Eventi avversi	Placebo % (n=1663)	Lovastatina % 20 mg (n=1642)	Lovastatina % 40 mg (n=1645)	Lovastatina % 20 mg x 2 (n=1646)	Lovastatina % 40 mg x2 (n=1649)
Astenia	1,4	1,7	1,4	1,5	1,2
Dolori addominali	1,6	2,0	2,0	2,2	2,5
Stipsi	1,9	2,0	3,2	3,2	3,5
Diarrea	2,3	2,6	2,4	2,2	2,6
Dispepsia	1,9	1,3	1,3	1,0	1,6
Flatulenza	4,2	3,7	4,3	3,9	4,5
Nausea	2,5	1,9	2,5	2,2	2,2
Crampi muscolari	0,5	0,6	0,8	1,1	1,0
Mialgia	1,7	2,6	1,8	2,2	3,0
Vertigini	0,7	0,7	1,2	0,5	0,5
Mal di testa	2,7	2,6	2,8	2,1	3,2
Rash cutaneo	0,7	0,8	1,0	1,2	1,3
Visione alterata	0,8	1,1	0,9	0,9	1,2

Altri eventi avversi segnalati in 0,5-1,0% dei pazienti sono: dolore toracico, reflusso esofageo, secchezza della bocca, vomito, dolore alle gambe, dolore alle spalle, artralgia, insonnia, parestesia, alopecia, prurito, irritazione oculare. Inoltre: stanchezza, bruciori di stomaco, disturbi del gusto.

Nello studio Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), su 6605 pazienti trattati con Lovastatina 20-40 mg/die (n=3304) e placebo (n=3301) gli eventi avversi riportati furono simili a quelli dello studio EXCEL.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati per i farmaci appartenenti a questa classe (statine) e non necessariamente associati con la terapia a base di Lovastatina:

muscolo-scheletrici: crampi muscolari, mialgia, miopatia, rabdomiolisi, artralgia. Frequenza non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

neurologici: disfunzione di alcuni nervi cranici, tremori, vertigini, capogiri, perdita di memoria, parestesia, neuropatia periferica, disturbi psichici, ansietà, insonnia, depressione, non noto: miastenia gravis.

reazioni di ipersensibilità: anafilassi, angioedema, lupus eritematoso, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, porpora, trombocitopenia, leucopenia, anemia emolitica, eosinofilia, orticaria, astenia, fotosensibilità, febbre, dispnea, necrolisi epidermica, eritema multiforme, inclusa sindrome di Stevens-Johnson.

gastrointestinali: pancreatiti, epatiti incluse forme croniche, ittero colestatico, steatosi epatica, cirrosi, necrosi epatica fulminante, epatoma, anoressia, vomito.

cutanei: alopecia, prurito.

riproduttivi: ginecomastia, perdita di libido, disfunzioni erettile.

vista: progressione della cataratta, oftalmoplegia, non noto: miastenia oculare.

alterazioni di parametri di laboratorio: aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaglutamiltranspeptidasi (gammaGT), bilirubina.

endocrini: anormalità della funzione tiroidea.

Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

*I seguenti effetti avversi sono stati riportati con alcune statine:*

Incubi

Casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedi sez. 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Sicurezza ed efficacia di lovastatina (10, 20 e 40 mg al giorno), in 100 bambini di età compresa tra i 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, sono state valutate in studi clinici controllati della durata di 48 settimane nei ragazzi adolescenti e della durata di 24 settimane nelle ragazze che erano almeno un anno post-menarca. Dosi superiori a 40 mg non sono state studiate in questa popolazione.

Il profilo di sicurezza di TAVACOR ottenuto da questo numero limitato di studi controllati è stato generalmente simile agli adulti, con l'eccezione di una riduzione statisticamente significativa dei livelli di LH nelle ragazze adolescenti trattate con lovastatina.

Non vi è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o maturazione sessuale nei ragazzi adolescenti o sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 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 sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati riferiti rari casi di sovradosaggio accidentale a seguito di ingestione fino a 5-6 g di Lovastatina senza significativi effetti clinici.

Nessun antidoto specifico può essere consigliato.

Adottare le opportune misure terapeutiche generali.

Monitorare le funzioni vitali.

Monitorare la funzionalità epatica.

Non è noto se la Lovastatina e i suoi metaboliti siano dializzabili.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti – Inibitori della HMG CoA reductasi – Lovastatina: Codice ATC C10AA02.

La formula empirica della Lovastatina è  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$  ed il suo peso molecolare è 404.55. E' una polvere bianca, cristallina non igroscopica, insolubile in acqua e parzialmente solubile in etanolo, metanolo e acetonitrile.

Il coinvolgimento del colesterolo-LDL (Low Density Lipoproteins) nella aterogenesi è documentato in molti studi clinici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che livelli elevati di colesterolo-LDL e bassi livelli di colesterolo-HDL (High Density Lipoproteins) sono fattori di rischio per la cardiopatia coronarica. La

Lovastatina riduce sia i livelli normali che quelli elevati di colesterolo-LDL. Le LDL si formano dalle VLDL (Very Low Density Lipoproteins) e vengono catabolizzate prevalentemente dai recettori LDL ad alta affinità. Il meccanismo di riduzione del colesterolo-LDL può interessare sia la riduzione del colesterolo-VLDL che la induzione dei recettori LDL, cioè interviene sulla sintesi e/o il catabolismo del colesterolo-LDL.

L'apoproteina B, che è contenuta nelle LDL, si riduce significativamente durante il trattamento con Lovastatina, questo suggerisce che la Lovastatina non solo riduce la concentrazione di colesterolo legato alle lipoproteine LDL, ma anche la quantità delle LDL circolanti stesse.

Inoltre può aumentare in modo variabile la quantità di colesterolo-HDL e ridurre moderatamente il colesterolo-VLDL e i trigliceridi plasmatici.

La Lovastatina è risultata altamente efficace nel ridurre il colesterolo totale e LDL nelle forme familiari e non familiari di ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia mista. Una risposta significativa è osservabile dopo due settimane di terapia e l'effetto massimo si ottiene dopo 4-6 settimane.

Lo studio EXCEL condotto in doppio cieco ha dimostrato su pazienti ipercolesterolemici una riduzione statisticamente significativa verso placebo del Colesterolo-LDL (24-40%), del Colesterolo Totale (17-29%), dei trigliceridi (10-19%) ed un aumento di Colesterolo-HDL dopo 12-48 settimane di trattamento.

Lo studio AFCAPS/TextCAPS condotto in doppio cieco ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa verso placebo del 37% del rischio di primo evento coronarico acuto (infarto miocardico, angina instabile, morte improvvisa) in pazienti senza sintomi di malattie cardiovascolari con fattore di rischio maggiore di 20% (colesterolo-HDL >115 mg/dL) nel corso di un follow-up di oltre 5 anni. Il trattamento ha significativamente ridotto del 32% il rischio di angina instabile, del 40% il rischio di infarto miocardico e del 33% il rischio di ricorrere ad interventi di rivascolarizzazione coronaria (bypass coronario o angioplastica percutanea transluminale).

Lo studio Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) in doppio cieco ha misurato verso placebo l'effetto di Lovastatina (20-80 mg/die) sul diametro minimo del lume e sul diametro della stenosi con una angiografia coronarica computerizzata: dopo 2 anni di trattamento la percentuale di pazienti con progressione della aterosclerosi è risultata inferiore rispetto al placebo (33% vs. 50%) così come la percentuale di pazienti con nuove lesioni (16% vs. 32%).

Lo studio Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) ha dimostrato mediante valutazione a punteggio della angiografia coronarica computerizzata che la Lovastatina (80 mg/die) rallenta significativamente la progressione della aterosclerosi nel 23% dei pazienti trattati verso 11% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) ha dimostrato in pazienti iperlipidemici dopo 2,5 anni mediante angiografia coronarica computerizzata l'efficacia della Lovastatina, associata ad un sequestrante biliare, nel diminuire la frequenza della progressione e nell'aumentare la frequenza di regressione delle lesioni aterosclerotiche delle coronarie.

Lo studio Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) in doppio cieco ha dimostrato mediante ultrasonografia B in pazienti iperlipidemici che la Lovastatina riduce lo spessore massimo intimale-mediale di 12 segmenti di carotide dopo 3 anni di terapia con 20-40 mg/die.

### Popolazione pediatrica

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 132 maschi di età compresa tra i 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (livello basale di colesterolo LDL 189-500 mg/dl) sono stati randomizzati a lovastatina (n = 67) o placebo (n = 65) per 48 settimane. Il dosaggio di lovastatina, una volta al giorno alla sera, era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg in seguito. Lovastatina ha ridotto significativamente il valore medio basale del C-totale del 19,3%, il valore medio del C-LDL del 24,2% ed i livelli medi di apolipoproteina B del 21%.

Allo stesso modo in un altro studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 54 femmine di età compresa tra i 10 e 17 anni che erano almeno un anno post-menarca con ipercolesterolemia familiare eterozigote (livello basale di colesterolo LDL 160-400 mg/dl) sono state randomizzate a lovastatina (n = 35) o placebo (n = 19) per 24 settimane. Il dosaggio di lovastatina, una volta al giorno alla sera, era di 20 mg per le prime 4 settimane, e 40 mg in seguito. Lovastatina ha ridotto significativamente il valore medio basale del C-totale del 22,4%, il valore medio del C-LDL del 29,2%, i livelli medi di apolipoproteina B del 24,4% ed i livelli medi di trigliceridi del 22,7%.

La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei bambini. L'efficacia a lungo termine della terapia con lovastatina durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta non è stata stabilita.



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo ingestione orale la Lovastatina, che è un lattone inattivo, è idrolizzata nella corrispondente forma  $\beta$ -idrossiacido ( $\beta$ -idrossia-lovastatina). Questa che è il principale metabolita è un inibitore della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA). Questo enzima catalizza la conversione della HMG-CoA a mevalonato, primo passaggio nella biosintesi del colesterolo.

L'assorbimento di Lovastatina negli animali per via orale è circa 30% rispetto alla via intravenosa, con escrezione prevalentemente fecale e in piccola parte urinaria; il farmaco si concentra nel fegato, sede di un processo di metabolizzazione ad opera del citocromo P450-CYP3A4, viene escreto con i metaboliti nella bile e passa la barriera ematoencefalica e placentare.

Nell'uomo la sua biodisponibilità è bassa e variabile: nei pazienti meno del 5% della Lovastatina assunta in dose singola orale raggiunge la via sistemica (calcolata come attività enzimatica). Dopo somministrazione orale di Lovastatina marcata 83% della radioattività si ritrova nelle feci e 10% nelle urine. La radioattività fecale è dovuta alla somma del farmaco e dei suoi metaboliti escreti per via biliare e del farmaco non assorbito.

La Lovastatina raggiunge una concentrazione molto elevata nel fegato ove subisce una forte metabolizzazione per effetto di primo passaggio e con i metaboliti viene escretata per via biliare.

I livelli plasmatici di radioattività presentano un picco dopo due ore e una scomparsa pressoché totale nelle 24 ore successive. Il  $T_{max}$  plasmatico del principio attivo immodificato e dei suoi metaboliti attivi è di 2-4 ore; il  $t_{1/2\beta}$  è di circa 3-4 ore.

I parametri farmacocinetici sono molto variabili: i dati più recenti, ottenuti con la metodica analitica più sensibile ed accurata disponibile, sono riassunti nella tabella riportata di seguito.

Dose unica 80 mg (Bramer S.L. - Clin Pharmacokinnet 37:69-77,1999)

Analita	Cmax (ng/ml)	T max (ore)	AUCt(ng/ml*h)	T ½ $\beta$ (ore)
Lovastatina	10,7 $\pm$ 4,1	1	55,6 $\pm$ 32,4	23,5 $\pm$ 16,1
$\beta$ -idrossi Lovastatina	7,4 $\pm$ 3,0	3	43,0 $\pm$ 18,0	15,4 $\pm$ 110,5

Dose unica 40 mg (Rogers D.J.- Clin Pharmacol The 63:358-366,1999)

Analita	Cmax (ng/ml)	T max (ore)	AUCt(ng/ml*h)	T ½ $\beta$ (ore)
Lovastatina	4,3 $\pm$ 4,3	3,1	23,0 $\pm$ 12	3,5
$\beta$ -idrossi Lovastatina	6,0 $\pm$ 2,6	5,4	43,0 $\pm$ 21	--

La linearità della farmacocinetica è stata stabilita tra le dosi 60-120 mg/die e tra 10-40 mg per singola somministrazione.

I principali metaboliti attivi sono: la lovastina in forma aperta ( $\beta$ -idrossiacido), la 6' $\beta$ -idrossi Lovastatina, la 6'-exometilen-Lovastatina, la 3' idrossi-Lovastatina e la 3',5'-diidrossi-3',5'-diol- $\Delta^4$ -Lovastatina. La Lovastatina e il  $\beta$ -idrossiacido hanno un legame proteico superiore a 95%.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Tossicità acuta

La DL50 p.o. della Lovastatina nel topo è superiore a 20g/kg.

### Tossicità per somministrazioni ripetute

Gli effetti tossici della Lovastatina, comuni agli altri farmaci della stessa classe (statine), sono stati studiati nel topo, nel ratto, nel cane e nel coniglio. Nel cane alla dose di 180 mg/kg/die p.o. dopo 11-28 settimane sono state osservate degenerazione del nervo ottico, cataratta e lesioni vascolari, caratterizzate da emorragia perivascolare ed edema, infiltrazione di cellule mononucleate nello spazio perivascolare, depositi perivascolari di fibrina e necrosi dei piccoli vasi.

Fertilità e Teratogenesi

Nel ratto non sono stati osservati effetti dose-correlati sulla fertilità; nel cane dosi superiori a 20 mg/kg/die hanno prodotto atrofia testicolare, diminuita spermatogenesi, alterazione degli spermatozoi.  
La Lovastatina ad alte dosi provoca malformazioni dello scheletro durante il periodo della organogenesi.

Mutagenesi e carcinogenesi.

La Lovastatina non è risultata mutagena a diversi tests sia in vitro e in vivo.

Negli studi di tossicità a lungo termine (fino 2 anni) sono stati osservati effetti cancerogeni epatocellulari nel ratto a dosi 2-7 volte la dose massima umana; nel topo sono stati osservati carcinomi epatocellulari e adenomi a dosi 3-4 volte la dose massima umana e papillomi della mucosa non ghiandolare dello stomaco a dosi 1-2 volte la dose massima umana.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato, sodio amido glicolato, butilidrossianisolo.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di Validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

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

Blister Al/PVC/PVdC, Confezione da 20 o da 30 compresse da 20 mg; confezione da 10 o da 20 o da 30 compresse divisibili da 40 mg.

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

Nessuna in particolare

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

I.B.N. Savio s.r.l. – Via del Mare, 36 – Pomezia (Rm)

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

TAVACOR 20 mg - 20 compresse	A.I.C. 035623026
TAVACOR 20 mg - 30 compresse	A.I.C. 035623053
TAVACOR 40 mg - 10 compresse	A.I.C. 035623038
TAVACOR 40 mg - 20 compresse	A.I.C. 035623040
TAVACOR 40 mg - 30 compresse	A.I.C. 035623077

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

10 di 11

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

09.07.2005 / 09.07.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco