

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Teva 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di simvastatina.
Per gli eccipienti vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, colore pesca, di forma ovale, con la dicitura '10' incisa su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista in aggiunta alla dieta quando la risposta alla dieta o ai trattamenti non farmacologici è inadeguata (es. esercizio fisico, perdita di peso).

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

Prevenzione cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'intervallo di dose è 5-80 mg/die per via orale, in dose singola alla sera. Se necessario, l'aggiustamento della dose deve essere effettuato ad intervalli non inferiori alle quattro settimane, fino ad un massimo di 80 - mg/die somministrati in una dose singola serale. La dose da 80 mg è raccomandata solo in pazienti con ipercolesterolemia grave e con un elevato fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Ipercolesterolemia

È necessario che il paziente segua una dieta standard per la riduzione del colesterolo e che mantenga la dieta anche durante il trattamento con simvastatina. Abitualmente, la dose iniziale è 10-20 mg/die somministrati in dose singola serale. I pazienti per i quali è necessario ottenere un'ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola serale. Gli aggiustamenti della dose, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati ottenuti da uno studio clinico controllato, la dose raccomandata di simvastatina è 40 mg/die la sera oppure 80 mg/die in 3 dosi frazionate di 20 mg, 20 mg e una dose serale di 40 mg. In questi pazienti, simvastatina deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) oppure se questi trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

La simvastatina è efficace da sola o in associazione con agenti sequestranti degli acidi biliari. La dose deve essere assunta > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un agente sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazolo, gemfibrozil o altri fibrati (eccetto il fenofibrato) con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. In pazienti in trattamento con amiodarone o verapamil in associazione con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die. In pazienti che assumono diltiazem o amlopodina in concomitanza a simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni Speciali

Dosaggio in caso di insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale di grado moderato, non sono necessarie modificazioni della dose.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), dosi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutate e, se necessario, somministrate con cautela.

Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla simvastatina o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/Rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente provocare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolare associati a livelli elevati della creatin-chinasi (CK) che superano di dieci volte il limite superiore dei valori normali (ULN). La miopatia qualche volta assume la forma di rabdomiolisi associata o meno a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e in rari casi, può essere fatale. Inoltre, il rischio di miopatia è aumentato in concomitanza di alti livelli plasmatici di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti erano stati trattati con simvastatina, e di questi 24.747 pazienti (circa il 60%) erano stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni

prodotti medicinali in grado di interagire con simvastatina sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto ad un'incidenza dello 0,02 % riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1 %. (Vedere paragrafo 4.8.)

Misurazione dei livelli di creatin-chinasi

I livelli di creatin-chinasi (CK) non devono essere misurati in seguito ad attività fisica intensa o in presenza di una possibile causa alternativa di aumento della CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei valori. Qualora i livelli di CK fossero considerevolmente elevati al livello basale (> 5 volte il limite superiore della norma - ULN -), è opportuno ripetere la misurazione dei livelli dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano la dose di questo farmaco devono essere informati del rischio di miopatia e della necessità di riferire immediatamente qualsiasi dolore muscolare inspiegato, iperestesia o debolezza.

Si deve avere cautela nel caso di pazienti che presentano fattori predisponenti la rabdomiolisi. Inoltre, allo scopo di stabilire un valore basale di riferimento, i livelli di CK vanno misurati prima di iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Anziani (età >65anni)
- Genere femminile
- Compromissione della funzione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti episodi di tossicità muscolare in seguito alla somministrazione di una statina o di un fibrato
- Abuso di alcool

In situazioni di questo genere, è necessario valutare i rischi del trattamento in relazione ai possibili benefici, nonché tenere il paziente sotto monitoraggio clinico. Se il paziente ha precedentemente manifestato un qualche tipo di disturbo muscolare associato all'impiego di un fibrato o di una statina, il trattamento con un differente composto appartenente alla stessa classe deve essere iniziato con estrema cautela. Se, al basale, i livelli di CK sono notevolmente elevati (> 5 volte il limite superiore della norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Ridotta funzione di proteine di trasporto

La riduzione della funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica di simvastatina e può aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Tale riduzione della funzionalità può verificarsi come risultato dell'inibizione indotta da farmaci capaci di interazione (es. ciclosporina) o in pazienti che sono portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C. I pazienti portatori della variante allelica SLCO1B1 che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva (c.521T> C) hanno un' aumentata esposizione sistemica a simvastatina e un maggiore rischio di sviluppare miopatia. In generale il rischio di miopatia associata ad alte dosi (80 mg) di simvastatina è di circa 1%, in assenza di test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori omozigoti dell'allele C (chiamati anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15% di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori dell'allele C in eterozigosi (CT) è 1,5%. Il rischio corrispondente nei pazienti con il genotipo più comune (TT) è 0,3% (vedere paragrafo 5.2). La genotipizzazione dei singoli pazienti per la presenza dell'allele C deve essere presa in considerazione, nel caso sia disponibile, come parte della valutazione del rapporto beneficio/rischio relativo al trattamento, prima di prescrivere simvastatina 80 mg e la somministrazione di alte dosi di simvastatina deve essere evitata nei pazienti con genotipo CC. Tuttavia, l'assenza di questo gene, dopo analisi genotipica, non esclude che possa verificarsi miopatia.

Durante il trattamento

È opportuno misurare i livelli di CK, qualora si dovessero manifestare dolore muscolare, debolezza o crampi nel periodo in cui il paziente è sotto trattamento con una statina. Se tali livelli dovessero risultare notevolmente elevati (> 5 volte il limite superiore della norma) in assenza di un intenso esercizio fisico, il trattamento va interrotto. Qualora si manifestassero sintomi muscolari gravi che causano malessere quotidiano, è opportuno considerare la possibilità di interrompere la terapia, anche se i livelli di CK risultano < 5 volte il limite superiore della norma. Il trattamento deve essere interrotto se si sospetta una miopatia per qualsiasi altro motivo.

Se i sintomi regrediscono e i livelli di CK tornano alla normalità, si può considerare la possibilità di reintrodurre la statina o di introdurre una statina alternativa, alla dose minima e sotto stretto monitoraggio.

E' stata osservata una maggiore incidenza di miopatia nei pazienti in cui il dosaggio è stato gradualmente aumentato a 80 mg. Si raccomanda di misurare periodicamente i livelli di CK poiché potrebbero essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non c'è garanzia che tale monitoraggio sia in grado di prevenire la miopatia.

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

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata dalla interazione con altri farmaci (vedere anche paragrafo 4.5)

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con inibitori potenti del CYP3A4 (quali itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir, nefazodone) e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.2).

Inoltre, il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di altri fibrati o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con dosi più elevate di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio è aumentato dall'uso concomitante di diltiazem o amlodipina con simvastatina 80 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con statine (vedere il paragrafo 4.5).

Di conseguenza, per quanto riguarda gli inibitori del sistema CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina è controindicato con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Se non è possibile evitare il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il periodo di trattamento con tali farmaci. Inoltre, si deve porre cautela nell'associare l'uso di simvastatina ad alcuni inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di simvastatina e succo di pompelmo deve essere evitata.

In pazienti che ricevono un trattamento concomitante con ciclosporina, danazolo, o gemfibrozil, il dosaggio di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. L'uso combinato di simvastatina e gemfibrozil deve essere evitato, a meno che non sia probabile che i benefici siano superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici derivanti dall'uso combinato di simvastatina alla dose di 10 mg/die e di altri fibrati (eccetto il fenofibrato), ciclosporina o danazolo devono essere attentamente valutati in rapporto ai potenziali rischi prodotti da questa combinazione di farmaci (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Cautela va prestata nel prescrivere il fenofibrato in associazione a simvastatina, dal momento che ciascun farmaco può causare miopatia anche se somministrato da solo.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg/die con amiodarone o verapamil deve essere evitato, a meno che i potenziali benefici clinici non siano superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con diltiazem o amlodipina deve essere evitato, a meno che i potenziali benefici clinici non siano superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

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

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

In un'analisi ad interim di uno studio clinico di outcome in corso, un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza ha identificato in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinico/laropiprant 2000mg/40mg un'incidenza di miopatia più alta rispetto a quella attesa. Pertanto, si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con simvastatina (particolarmente con dosi di 40mg o più alti) in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con statine è correlato con la dose, nei pazienti cinesi non è raccomandato l'uso di simvastatina 80 mg con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Non è noto se ci sia un aumento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina.

Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere posti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.5). Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina.

Diabete Mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento.

I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 - 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti epatici

Studi clinici hanno dimostrato che in un numero limitato di pazienti adulti che ricevevano simvastatina si è riscontrato un aumento persistente (fino a > 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche. Quando in questi pazienti il trattamento con simvastatina è stato interrotto o sospeso, i livelli delle transaminasi, in genere, sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica in tutti i pazienti, prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti in cui la dose viene gradualmente aumentata fino a 80 mg/die devono essere sottoposti a un ulteriore test prima di aumentare la dose, 3 mesi dopo avere aumentato la dose a 80 mg e periodicamente (per esempio ogni 6 mesi) durante il primo anno di trattamento. Porre particolare attenzione ai pazienti che hanno sviluppato livelli elevati di transaminasi sieriche e, in questi pazienti, le misurazioni devono essere ripetute tempestivamente e quindi eseguite più di frequente. Se i valori delle transaminasi si dimostrano in progressivo aumento, in particolare se superano di tre volte il limite massimo normale e sono persistenti, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

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

Così come per altri agenti ipolipemizzanti, aumenti moderati (< 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati anche a seguito di trattamento con simvastatina. Queste variazioni sono comparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie e asintomatiche e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Malattia polmonare interstiziale

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

Popolazione pediatrica

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

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di esperienze avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori ai 40 mg. In questo studio controllato di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Alle adolescenti si devono dare consigli su metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore a 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 48 settimane e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni, e neppure in bambini in età prepuberale e nelle ragazze in pre-menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, aumenta con la somministrazione concomitante di fibrati. Inoltre, si verifica un'interazione farmacocinetica con gemfibrozil che determina un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in associazione, non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci.

Per quanto riguarda gli altri fibrati, non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g /die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione riguardanti i farmaci che interagiscono con la simvastatina (ulteriori dettagli sono contenuti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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

Farmaci che interagiscono con simvastatina	Raccomandazioni per la prescrizione
<i>Potenti inibitori del CYP3A4:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi HIV (per es. nelfinavir) Nefazodone	Controindicati con simvastatina
Gemfibrozil	Evitare, ma in caso di necessità non superare 10 mg/die di simvastatina
Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg/die di simvastatina
Amiodarone Verapamil	Non superare 20 mg/die di simvastatina
Diltiazem Amlodipina	Non superare 40 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri farmaci sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono gli inibitori del CYP3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. Durante la terapia con simvastatina, potenti inibitori del citocromo P450 3A4 possono aumentare il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando l'attività inibitoria nel plasma di HMG-CoA reduttasi. Fra questi inibitori vi sono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir) e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo a un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento di 11 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico.

Pertanto, è controindicata l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento con tali farmaci. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con altri inibitori meno potenti del CYP3A4 quali fluconazolo, ciclosporina, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato con la somministrazione concomitante di ciclosporina, in particolare con dosi più elevate di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Pertanto, in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. Malgrado il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi.- Questo aumento dell'AUC per l'acido simvastatinico è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di danazolo e dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi "4.2" e "4.4")

Gemfibrozil

Gemfibrozil aumenta l'AUC dell'acido simvastatinico di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione della via di glucuronazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone e con alte dosi di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In un trial clinico, è stata segnalata la presenza di miopatia nel 6% dei pazienti che ricevevano 80 mg di simvastatina e l'amiodarone.

Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die in pazienti in trattamento concomitante con amiodarone, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rabdomiolisi.

Calcio antagonisti

- Verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere

paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi

- **Diltiazem**

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

- **Amlodipina**

I pazienti in terapia con amlodipina trattati in concomitanza con simvastatina 80 mg hanno un aumentato rischio di miopatia. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dalla somministrazione concomitante di amlodipina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte nell'esposizione alla simvastatina acida. Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amlodipina, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

Niacina (acido nicotinic)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ($\geq 1\text{g/die}$). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di una dose singola di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di simvastatina 20 mg ha provocato nelle concentrazioni plasmatiche un lieve incremento dell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e della C_{max} di simvastatina acida.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con le statine, inclusa la simvastatina. Con simvastatina sono stati riportati casi isolati di rhabdomiolisi. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina. Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

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

Colchicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e rhabdomiolisi con l'uso concomitante di colchicina e simvastatina, in pazienti con insufficienza renale. Si consiglia un attento controllo clinico di questi pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina

Poiché rifampicina è un potente induttore del CYP450 3A4, i pazienti sottoposti a terapia con rifampicina a lungo termine (per es. per il trattamento della tubercolosi) possono presentare una perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) per la simvastatina acida risultava diminuita del 93% in caso di somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci

La simvastatina non presenta alcun effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Pertanto, non ci si aspetta che la simvastatina modifichi le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno condotto su volontari sani e l'altro su pazienti ipercolesterolemici, dosi di simvastatina di 20-40 mg/die hanno determinato un modesto potenziamento dell'effetto degli anticoagulanti cumarinici: negli studi su volontari e pazienti, il tempo di protrombina, definito come Rapporto Normalizzato Internazionale (INR), è aumentato rispettivamente dal valore basale di 1,7 a 1,8 e da 2,6 a 3,4. Sono stati osservati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con simvastatina e a intervalli sufficientemente ravvicinati all'inizio della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, il monitoraggio di questo valore può essere effettuato agli intervalli solitamente consigliati per i pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di simvastatina viene modificata o la somministrazione viene interrotta, si deve ripetere la stessa procedura. In pazienti che non assumono anticoagulanti, la terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamenti o a variazioni del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono stati segnalati rari casi di anomalie congenite dopo esposizione intrauterina a inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte a simvastatina o a un altro inibitore dell'HMG-CoA reduttasi durante il primo trimestre, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella riscontrata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento delle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie di pazienti trattate con simvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, abitualmente, l'interruzione dell'assunzione di farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza ha un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria. Per questo motivo, la simvastatina non deve essere utilizzata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o che sospettino di essere in gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato determinato che la donna non sia in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Dal momento che molti farmaci vengono escreti nel latte materno e dato il possibile verificarsi di gravi reazioni avverse, le donne che assumono simvastatina non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità: nessuna informazione disponibile.

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

La simvastatina non influenza o influenza in misura trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, durante la guida o l'uso di macchinari, si deve tener presente che, nell'esperienza post-marketing, sono stati raramente segnalati episodi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Nell'HPS, su 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra i pazienti trattati con 40 mg di simvastatina e quelli trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina, rispetto al 5,1 % nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata inferiore allo 0,1 % nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina. Sono stati riscontrati livelli elevati delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore della norma, confermati con test ripetuti) nello 0,21 % (n = 21) dei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina rispetto allo 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Elenco delle reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: Molto comune (> 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.

Patologie psichiatriche:

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso:

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: compromissione della memoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Patologie gastrointestinali:

Raro: costipazione, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

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

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

* In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20mg/die (1,0 % vs 0,02%, rispettivamente).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Raro: astenia.

È stata segnalata raramente un'apparente sindrome d'ipersensibilità che comprendeva alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindromesimil-lupoide, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VES aumentata, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, rossore, dispnea e malessere.

Esami diagnostici:

Raro: aumento delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumento della fosfatasi alcalina; aumento dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

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

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote

(n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori di HMG-CoA reduttasi.

Codice ATC: C10AA01

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

È stato dimostrato che la simvastatina è in grado di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. LDL si forma a partire dalla lipoproteina a bassissima densità (VLDL) e viene catabolizzata principalmente mediante il recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione delle LDL indotto dalla simvastatina può comportare sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore dell'LDL, portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre, simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i trigliceridi plasmatici. Come risultato di queste variazioni, i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL, e tra C-LDL e C-HDL, sono ridotti.

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

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

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die, rispetto al placebo, riduce significativamente il rischio di mortalità per tutte le cause (1328 [12,9 %] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7 %] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), con una riduzione del 18 % del tasso di decesso coronarico (587 [5,7 %] contro 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2 % del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (un end-point composito, comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto la necessità di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi i bypass coronarici o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e a procedure di rivascolarizzazione periferica o ad altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica, rispettivamente del 30 % ($p < 0,0001$) e del 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 complicanze 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 di pazienti studiati, inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, uomini e donne, quelli con età superiore ai 70 anni al momento dell'arruolamento nello studio, presenza o assenza di ipertensione e, in maniera particolare, quelli con C-LDL al di sotto di 3,0 mmol/l al momento dell'inclusione in studio.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato in 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale alla visita basale di 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con angina o con un precedente infarto miocardico (IM), sono stati trattati con la dieta, con misure di trattamento standard e con simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2.221$) o con placebo ($n = 2.223$) per una durata mediana di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto del 3,3

%). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM accertato in ospedale ed IM silente non fatale) del 34 %. Inoltre, simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non vi è stata una differenza statisticamente significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Ipercolesterolemia Primaria e Iperlipidemia Combinata

Negli studi di confronto sull'efficacia e sicurezza della simvastatina, alle dosi di 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state rispettivamente del 30, 38, 41 e 47 %. In studi su pazienti con iperlipidemia combinata (mista) trattati con simvastatina alle dosi di 40 e 80 mg, le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state rispettivamente del 28 e del 33 % (placebo: 2 %) e gli incrementi medi del C-HDL sono stati rispettivamente del 13 e del 16 % (placebo: 3 %).

Popolazione Pediatrica

Studi clinici in bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo, prontamente idrolizzato *in vivo* nella forma β -idrossiacida corrispondente, 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. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in bambini e adolescenti.

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è bene assorbita e viene sottoposta a un esteso effetto di primo passaggio epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il principale sito di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato β -idrossiacido nella circolazione sistemica, a seguito di una dose orale di simvastatina, è risultata essere inferiore al 5 % della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta circa 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcun accumulo del farmaco dopo l'assunzione di dosi multiple.

Distribuzione

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

Eliminazione

Simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il β -idrossiacido e altri quattro metaboliti attivi. Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita β -idrossiacido, l'emivita media di questo ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escretata nelle urine come sostanze inibitorie.

Negli epatociti la simvastatina viene attivamente trasportata dal trasportatore OATP1B1.

Popolazioni speciali

I portatori della variante allelica c.521T > C del gene SLCO1B1 hanno un'attività della proteina OATP1B1 inferiore. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, il metabolita acido della simvastatina, è 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT) . L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con il polimorfismo sul gene SLCO1B1 vi è un maggiore rischio di esposizione alla simvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi animali convenzionali riguardanti farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità, non ci sono altri rischi per il paziente, se non quelli attesi sulla base del meccanismo d'azione farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Acido ascorbico
Butilidrossianisolo (E320)
Acido citrico monoidrato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 3000
Triacetina
Titanio biossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.
Tenere il blister nella scatola esterna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC trasparente o bianco opaco coperti con pellicola d'alluminio da 10, 20, 28, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film, confezione calendario contenente 30 compresse rivestite con film, confezione ospedaliera unitaria contenente 50 x 1 compresse in PVC/PVdC blister perforati a dose unitaria.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036616011 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616023 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616035 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616047 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616050 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616062 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616074 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616086 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616098 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616100 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616112 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al

036616124 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

036616377 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse Confezione Calendario In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al

036616389 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse Confezione

calendario In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

036616439 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse Confezione Ospedaliera In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al

036616441 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse Confezione Ospedaliera In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Teva 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di simvastatina.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, di colore marrone rossiccio, di forma ovale, con la dicitura '20' incisa su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta o ai trattamenti non farmacologici è inadeguata (es. esercizio fisico, perdita di peso).

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

Prevenzione cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'intervallo di dose è 5-80 mg/die per via orale, in dose singola alla sera. Se necessario, l'aggiustamento della dose deve essere effettuato ad intervalli non inferiori alle 4 settimane, fino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una dose singola serale. La dose da 80 mg è raccomandata solo in pazienti con ipercolesterolemia grave e con un elevato fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici, e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Ipercolesterolemia

È necessario che il paziente segua una dieta standard per la riduzione del colesterolo e che mantenga la dieta anche durante il trattamento con simvastatina. Abitualmente, la dose iniziale è 10-20 mg/die somministrati in dose singola serale. I pazienti per i quali è necessario ottenere un'ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola serale. Gli aggiustamenti della dose, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati ottenuti da uno studio clinico controllato, la dose raccomandata di simvastatina è 40 mg/die la sera oppure 80 mg/die in 3 dosi frazionate di 20 mg, 20 mg e una dose serale di 40 mg. In questi pazienti, simvastatina deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) oppure se questi trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

La simvastatina è efficace da sola o in associazione con agenti sequestranti degli acidi biliari. La dose deve essere assunta > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un agente sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazolo, gemfibrozil o altri fibrati (eccetto il fenofibrato) con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. In pazienti in trattamento con amiodarone o verapamil in associazione con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die. In pazienti che assumono diltiazem o amlodipina in concomitanza a simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni Speciali

Pazienti con danno renale

In pazienti con insufficienza renale di grado moderato, non sono necessarie modificazioni della dose.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), dosi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutate e, se necessario, somministrate con cautela.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

Modo di somministrazione

Uso Orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/Rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente provocare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolare associati a livelli elevati della creatin-chinasi (CK) che superano di dieci volte il limite superiore dei valori normali (ULN). La miopatia qualche volta assume la forma di rabdomiolisi associata o meno a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e in rari casi, può essere fatale. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli plasmatici di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti erano stati trattati con simvastatina, e di

questi 24.747 pazienti (circa il 60%) erano stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03%, 0,08% e 0,61 % a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni prodotti medicinali in grado di interagire con simvastatina sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto ad un'incidenza dello 0,02% riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1 %. (Vedere paragrafo 4.8.)

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

Misurazione dei livelli di creatin-chinasi

I livelli di creatin-chinasi (CK) non devono essere misurati in seguito ad attività fisica intensa o in presenza di una possibile causa alternativa di aumento della CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei valori. Qualora i livelli di CK fossero considerevolmente elevati al livello basale (> 5 volte il limite superiore della norma - ULN), è opportuno ripetere la misurazione dei livelli dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano la dose di questo farmaco devono essere informati del rischio di miopatia e della necessità di riferire immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare non spiegabili. Si deve usare cautela in pazienti che presentano fattori predisponenti la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore basale di riferimento, i livelli di CK vanno misurati prima di iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Anziani (età > 65 anni)
- Genere femminile
- Danno renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti episodi di tossicità muscolare in seguito alla somministrazione di una statina o di un fibrato
- Abuso di alcool

In situazioni di questo genere, è necessario valutare i rischi del trattamento in relazione ai possibili benefici, nonché tenere il paziente

sotto monitoraggio clinico. Se il paziente ha precedentemente manifestato un qualche tipo di disturbo muscolare associato all'impiego di un fibrato o di una statina, il trattamento con un differente composto appartenente alla stessa classe deve essere iniziato con estrema cautela. Se, al basale, i livelli di CK sono notevolmente elevati (> 5 volte il limite superiore della norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La riduzione della funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica di simvastatina e può aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Tale riduzione della funzionalità può verificarsi come risultato dell'inibizione indotta da farmaci interagenti (es. ciclosporina) o in pazienti che sono portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C. I pazienti portatori della variante allelica SLCO1B1 (c.521T> C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un'aumentata esposizione sistemica a simvastatina e un maggiore rischio di sviluppare miopatia. In generale, il rischio di miopatia associata ad alte dosi (80 mg) di simvastatina è di circa l'1%, in assenza di test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori omozigoti dell'allele C (chiamati 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 corrispondente nei pazienti con il genotipo più comune (TT) è 0,3% (vedere paragrafo 5.2). La genotipizzazione dei singoli pazienti per la presenza dell'allele C deve essere presa in considerazione, nel caso sia disponibile, come parte della valutazione del rapporto beneficio/rischio prima di prescrivere simvastatina 80 mg, e la somministrazione di alte dosi di simvastatina deve essere evitata nei pazienti con genotipo CC. Tuttavia, l'assenza di questo gene, dopo analisi genotipica, non esclude che possa verificarsi miopatia.

Durante il trattamento

È opportuno misurare i livelli di CK, qualora, durante il trattamento con una statina, il paziente dovesse manifestare dolore muscolare, debolezza muscolare o crampi. Se tali livelli dovessero risultare notevolmente elevati (> 5 volte il limite superiore della norma) in assenza di un intenso esercizio fisico, il trattamento va interrotto. Qualora si manifestassero sintomi muscolari gravi che causano malessere quotidiano, è opportuno considerare la possibilità di interrompere la terapia, anche se i livelli di CK risultano < 5 volte il limite superiore della norma. Il trattamento deve essere interrotto se si sospetta una miopatia per qualsiasi altro motivo.

Se i sintomi regrediscono e i livelli di CK tornano alla normalità, si può considerare la possibilità di reintrodurre la statina o di introdurre una statina alternativa, alla dose minima e sotto stretto monitoraggio.

E' stata osservata una maggiore incidenza di miopatia nei pazienti in cui il dosaggio è stato gradualmente aumentato a 80 mg. Si raccomanda di misurare periodicamente i livelli di CK poiché potrebbero essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non c'è garanzia che tale monitoraggio sia in grado di prevenire la miopatia.

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

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata dalla interazione con altri farmaci (vedere anche paragrafo 4.5)

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con inibitori potenti del CYP3A4 (quali itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir, nefazodone) e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.2).

Inoltre, il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di altri fibrati o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio è aumentato dall'uso concomitante di diltiazem o amlodipina con simvastatina 80 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con statine (vedere il paragrafo 4.5).

Di conseguenza, per quanto riguarda gli inibitori del citocromo CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Se non è possibile evitare il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il periodo di trattamento con tali farmaci. Inoltre, si deve porre cautela nell'associare l'uso di simvastatina ad alcuni inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di simvastatina e succo di pompelmo deve essere evitata.

In pazienti che ricevono un trattamento concomitante con ciclosporina, danazolo, o gemfibrozil, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. L'uso combinato di simvastatina e gemfibrozil deve essere evitato, a meno che i benefici siano superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici derivanti dall'uso combinato di simvastatina alla dose di 10 mg/die e di altri fibrati (eccetto il fenofibrato), ciclosporina o danazolo devono essere attentamente valutati in rapporto ai potenziali rischi prodotti da questa combinazione di farmaci (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Si deve usare cautela nel prescrivere il fenofibrato in associazione a simvastatina, dal momento che ciascun farmaco può causare miopatia anche se somministrato da solo.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg/die con amiodarone o verapamil deve essere evitato, a meno che i potenziali

benefici clinici siano superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con diltiazem o amlodipina deve essere evitato, a meno che i potenziali benefici clinici siano superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

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

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

In un'analisi ad interim di uno studio clinico di outcome in corso, un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza ha identificato in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinico/laropiprant 2000mg/40mg un'incidenza di miopatia più alta rispetto a quella attesa. Pertanto, si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con simvastatina (particolarmente con dosi pari o superiori a 40mg) in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con statine è correlato con la dose, nei pazienti cinesi non è raccomandato l'uso di simvastatina 80 mg con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Non è noto se ci sia un aumento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina.

Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere posti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.5). Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina.

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, comunque, è superato dalla riduzione del rischio vascolare dovuta all'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento.

I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 - 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti epatici

Studi clinici hanno dimostrato che in un numero limitato di pazienti adulti che ricevevano simvastatina si è riscontrato un aumento persistente (fino a > 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche. Quando in questi pazienti il trattamento con simvastatina è stato interrotto o sospeso, i livelli delle transaminasi, in genere, sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti in cui la dose viene gradualmente aumentata fino a 80 mg/die devono essere sottoposti a un ulteriore test prima di aumentare la dose, 3 mesi dopo avere aumentato la dose a 80 mg e periodicamente (per esempio ogni 6 mesi) durante il primo anno di trattamento. Si deve porre particolare attenzione ai pazienti che hanno sviluppato livelli elevati di transaminasi sieriche e, in questi pazienti, le misurazioni devono essere ripetute prontamente e, quindi, eseguite più di frequente. Se i valori delle transaminasi si dimostrano in progressivo aumento, in particolare se superano di tre volte il limite superiore della norma e sono persistenti, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

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

Così come per altri agenti ipolipemizzanti, aumenti moderati (< 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati anche a seguito di trattamento con simvastatina. Queste variazioni sono comparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie e asintomatiche e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Malattia polmonare interstiziale

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

Popolazione pediatrica

Usa in bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori ai 40 mg. In questo studio controllato di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Le ragazze adolescenti devono essere informate sui metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 48 settimane, e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni, e neppure in bambini in età prepuberale e nelle ragazze in pre-menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, aumenta con la somministrazione concomitante di fibrati. Inoltre, si verifica un'interazione farmacocinetica con gemfibrozil che determina un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in associazione, non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci.

Per quanto riguarda gli altri fibrati, non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g /die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione riguardanti i farmaci che interagiscono con la simvastatina (ulteriori dettagli sono contenuti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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

Farmaci che interagiscono con simvastatina	Raccomandazioni per la prescrizione
<i>Potenti inibitori del CYP3A4:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi HIV (per es. nelfinavir) Nefazodone	Controindicati con simvastatina
Gemfibrozil	Evitare, ma in caso di necessità non superare 10 mg/die di simvastatina
Ciclosporina Danazolo Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg/die di simvastatina
Amiodarone Verapamil	Non superare 20 mg/die di simvastatina
Diltiazem Amlodipina	Non superare 40 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri farmaci sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono gli inibitori del CYP3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. Durante la terapia con simvastatina, potenti inibitori del citocromo P450 3A4 possono aumentare il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando l'attività inibitoria nel plasma di HMG-CoA reduttasi. Fra questi inibitori vi sono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir) e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo a un incremento superiore a 10 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento di 11 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina.

Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina,

telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento con tali farmaci. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con altri inibitori meno potenti del CYP3A4 quali fluconazolo, ciclosporina, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato con la somministrazione concomitante di ciclosporina, in particolare con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Pertanto, in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. Malgrado il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Questo aumento dell'AUC per il metabolita acido della simvastatina è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di danazolo e dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil aumenta l'AUC del metabolita acido della simvastatina di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione della via di glucuronazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In un trial clinico in corso, è stata segnalata la presenza di miopatia nel 6% dei pazienti che ricevevano 80 mg di simvastatina e l'amiodarone.

Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die in pazienti in trattamento concomitante con amiodarone, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rabdomiolisi.

Calcio antagonisti

- Verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di

simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi

- **Diltiazem**

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione al metabolita acido della simvastatina, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

- **Amlodipina**

I pazienti in terapia con amlodipina trattati in concomitanza con simvastatina 80 mg hanno un aumentato rischio di miopatia. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dalla somministrazione concomitante di amlodipina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte nell'esposizione al metabolita acido della simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amlodipina, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

Niacina (acido nicotinic)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico ($\geq 1\text{g/die}$). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di una dose singola di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di simvastatina 20 mg ha provocato nelle concentrazioni plasmatiche un lieve incremento dell'AUC di simvastatina e del metabolita acido della simvastatina acida e della C_{max} del metabolita acido della simvastatina.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con le statine, inclusa la simvastatina. Con simvastatina sono stati riportati casi isolati di rhabdomiolisi. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina. Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

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

Colchicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con insufficienza renale. Si consiglia un attento controllo clinico dei pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina

Poiché rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, in pazienti sottoposti a terapia con rifampicina a lungo termine (per es. per il trattamento della tubercolosi) può verificarsi una perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, l'area sotto la curva concentrazione plasmatica (AUC) per il metabolita acido della simvastatina risultava diminuita del 93% in caso di somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci

La simvastatina non presenta alcun effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Pertanto, non ci si aspetta che la simvastatina modifichi le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno condotto in volontari sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, dosi di simvastatina di 20-40 mg/die hanno determinato un modesto potenziamento dell'effetto degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, riportato come Rapporto Normalizzato Internazionale (INR), è aumentato dal valore basale di 1,7 a 1,8 per i volontari sani e da 2,6 a 3,4 per i pazienti. Sono stati osservati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con simvastatina e a intervalli sufficientemente ravvicinati nelle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, il monitoraggio di questo valore può essere effettuato agli intervalli solitamente consigliati per i pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di simvastatina viene modificata o la somministrazione viene interrotta, si deve ripetere la stessa procedura. In pazienti che non

MAH

response

The MAH

accepts the

P-RMS

request to

mention in

the SmPC

that there

have been

assumono anticoagulanti, la terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamenti o a variazioni del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono stati segnalati rari casi di anomalie congenite dopo esposizione intrauterina a inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte a simvastatina o a un altro inibitore dell'HMG-CoA reduttasi durante il primo trimestre, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella riscontrata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento delle anomalie congenite pari o superiore a 2,5 volte rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie di pazienti trattate con simvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, abitualmente, l'interruzione dell'assunzione di farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza ha un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria. Per questo motivo, la simvastatina non deve essere utilizzata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o che sospettino di essere in gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato determinato che la donna non sia in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Dal momento che molti farmaci vengono escreti nel latte materno e dato il possibile verificarsi di gravi reazioni avverse, le donne che assumono simvastatina non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nessuna informazione disponibile.

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

La simvastatina non influenza o influenza in misura trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, durante la guida o l'uso di macchinari, si deve tener presente che, nell'esperienza post-marketing, sono stati raramente segnalati episodi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Nell'HPS, su 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra i pazienti trattati con 40 mg di simvastatina e quelli trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina, rispetto al 5,1 % nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata inferiore allo 0,1 % nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina. Sono stati riscontrati livelli elevati delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore della norma, confermati con test ripetuti) nello 0,21 % (n = 21) dei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina rispetto allo 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Elenco delle reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: Molto comune (> 1/10), Comune ($\geq 1/100$ a < 1/10), Non comune ($\geq 1/1000$, a < 1/100), Raro ($\geq 1/10.000$ a < 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.

Patologie psichiatriche:

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso:

Rara: cefalea, parestesie, capogiro neuropatia periferica.

Molto raro: compromissione della memoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Patologie gastrointestinali:

Raro: costipazione, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro: miopatia* (inclusa miosite), rabdmiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari.

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

* In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20mg/die (1,0 % vs 0,02%, rispettivamente).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Raro: astenia.

È stata segnalata raramente un'apparente sindrome d'ipersensibilità che comprendeva alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindromesimil-lupoide, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VES aumentata, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, rossore, dispnea e malessere.

Esami diagnostici:

Raro: aumento delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumento della fosfatasi alcalina; aumento dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

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

Popolazione Pediatrica

Bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori di HMG-CoA reduttasi.

Codice ATC: C10AA01

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

È stato dimostrato che la simvastatina è in grado di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. LDL si forma a partire dalla lipoproteina a bassissima densità (VLDL) e viene catabolizzata principalmente mediante il recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione delle LDL indotto dalla simvastatina può comportare sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore dell'LDL, portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre, simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL

e riduce i trigliceridi plasmatici. Come risultato di queste variazioni, i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL, e tra C-LDL e C-HDL, sono ridotti.

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

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

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die, rispetto al placebo, riduce significativamente il rischio di mortalità per tutte le cause (1328 [12,9 %] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7 %] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), con una riduzione del 18 % del tasso di decesso coronarico (587 [5,7 %] contro 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2 % del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (un end-point composito, comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto la necessità di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi i bypass coronarici o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e a procedure di rivascolarizzazione periferica o ad altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica, rispettivamente del 30 % ($p < 0,0001$) e del 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 complicanze 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 di pazienti studiati, inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, uomini e donne, quelli con età superiore ai 70 anni al momento dell'arruolamento nello studio, presenza o assenza di ipertensione e, in maniera particolare, quelli con C-LDL al di sotto di 3,0 mmol/l al momento dell'inclusione in studio.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato in 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale alla visita basale di 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con angina o con un precedente infarto miocardico (IM), sono stati trattati con la dieta, con misure di trattamento standard e con simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2.221$) o con

placebo (n = 2.223) per una durata mediana di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto del 3,3 %). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM accertato in ospedale ed IM silente non fatale) del 34 %. Inoltre, simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non vi è stata una differenza statisticamente significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Ipercolesterolemia Primaria e Iperlipidemia Combinata

Negli studi di confronto sull'efficacia e sicurezza della simvastatina, alle dosi di 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state rispettivamente del 30, 38, 41 e 47 %. In studi su pazienti con iperlipidemia combinata (mista) trattati con simvastatina alle dosi di 40 e 80 mg, le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state rispettivamente del 28 e del 33 % (placebo: 2 %) e gli incrementi medi del C-HDL sono stati rispettivamente del 13 e del 16 % (placebo: 3 %).

Popolazione pediatrica

Studi clinici in bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

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

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

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

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

noti i benefici a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo, prontamente idrolizzato *in vivo* nella forma β -idrossiacida corrispondente, 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. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in bambini e adolescenti.

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è bene assorbita e viene sottoposta a un esteso effetto di primo passaggio epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il principale sito di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato β -idrossiacido nella circolazione sistemica, a seguito di una dose orale di simvastatina, è risultata essere inferiore al 5 % della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta circa 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcun accumulo del farmaco dopo l'assunzione di dosi multiple.

Distribuzione

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

Eliminazione

Simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il β -idrossiacido e altri quattro metaboliti attivi. Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita β -idrossiacido, l'emivita media di questo ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escretata nelle urine come sostanze inibitorie.

Negli epatociti la simvastatina viene attivamente trasportata dal trasportatore OATP1B1.

Popolazioni speciali

I portatori della variante allelica c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività della proteina OATP1B1 inferiore. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, il metabolita acido della simvastatina, è 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con il polimorfismo sul gene SLCO1B1 vi è un maggiore rischio di esposizione alla simvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi animali convenzionali riguardanti farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità, non ci sono altri rischi per il paziente, se non quelli attesi sulla base del meccanismo d'azione farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Acido ascorbico
Butilidrossianisolo (E320)
Acido citrico monoidrato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 3000
Triacetina
Titanio biossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.
Tenere il blister nella scatola esterna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC trasparente o bianco opaco coperti con pellicola d'alluminio da 10, 20, 28, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film, confezione calendario contenente 30 compresse rivestite con film, confezione ospedaliera unitaria contenente 50 x 1 compresse in PVC/PVdC blister perforati a dose unitaria.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036616136 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616148/M - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616151 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616163- " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616175 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616187 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616199 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616201 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616213 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616225 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616237 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616249 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

036616391 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse
Confezione Calendario In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616403 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse
Confezione Calendario In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616454 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse
Confezione Ospedaliera In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616466 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse
Confezione Ospedaliera In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

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

2 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Teva 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di simvastatina.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore rosa, di forma ovale, con la dicitura '40' incisa su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista in aggiunta alla dieta quando la risposta alla dieta o ai trattamenti non farmacologici è inadeguata (es. esercizio fisico, perdita di peso).

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

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come adiuvante 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 di dose è 5-80 mg/die per via orale, in dose singola alla sera. Se necessario, l'aggiustamento della dose deve essere effettuato ad intervalli non inferiori alle 4 settimane, fino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una dose singola serale. La dose da 80 mg è raccomandata solo in pazienti con ipercolesterolemia grave e con un elevato fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Ipercolesterolemia

È necessario che il paziente segua una dieta standard per la riduzione del colesterolo e che mantenga la dieta anche durante il trattamento con simvastatina. Abitualmente, la dose iniziale è 10-20 mg/die somministrati in dose singola serale. I pazienti per i quali è necessario ottenere un'ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola serale. Gli aggiustamenti della dose, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati ottenuti da uno studio clinico controllato, la dose raccomandata di simvastatina è 40 mg/die la sera oppure 80 mg/die in 3 dosi frazionate di 20 mg, 20 mg e una dose serale di 40 mg. In questi pazienti, simvastatina deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) oppure se questi trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

La simvastatina è efficace da sola o in associazione con agenti sequestranti degli acidi biliari. La dose deve essere assunta > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un agente sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazolo, gemfibrozil altri fibrati (eccetto il fenofibrato) con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. In pazienti in trattamento con amiodarone o verapamil in associazione con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die. In pazienti che assumono diltiazem o amlodipina in concomitanza a simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni Speciali

Pazienti con danno renale

In pazienti con insufficienza renale di grado moderato, non sono necessarie modificazioni della dose.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), dosi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutate e, se necessario, somministrate con cautela.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

Modo di somministrazione

Uso Orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/Rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente provocare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolare associati a livelli elevati della creatin-chinasi (CK) che superano di dieci volte il limite superiore dei valori normali (ULN). La miopatia qualche volta assume la forma di rabdomiolisi associata o meno a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e in rari casi, può essere fatale. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli plasmatici di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti erano stati trattati con simvastatina, e di questi 24.747 pazienti (circa il 60%) erano stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni prodotti medicinali in grado di interagire con simvastatina sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto ad un'incidenza dello 0,02% riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1 %. (Vedere paragrafo 4.8.)

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

Misurazione dei livelli di creatin-chinasi

I livelli di creatin-chinasi (CK) non devono essere misurati in seguito ad attività fisica intensa o in presenza di una possibile causa alternativa di aumento della CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei valori. Qualora i livelli di CK fossero considerevolmente elevati al livello basale (> 5 volte il limite superiore della norma - ULN), è opportuno ripetere la misurazione dei livelli dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano la dose di questo farmaco devono essere informati del rischio di miopatia e della necessità di riferire immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare non spiegabili.

Si deve usare cautela in pazienti che presentano fattori predisponenti la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore basale di riferimento, i livelli di CK vanno misurati prima di iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Anziani (età > 65 anni)
- Genere femminile
- Danno renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti episodi di tossicità muscolare in seguito alla somministrazione di una statina o di un fibrato
- Abuso di alcool

In situazioni di questo genere, è necessario valutare i rischi del trattamento in relazione ai possibili benefici, nonché tenere il paziente sotto monitoraggio clinico. Se il paziente ha precedentemente manifestato un qualche tipo di disturbo muscolare associato all'impiego di un fibrato o di una statina, il trattamento con un differente composto appartenente alla stessa classe deve essere iniziato con estrema cautela. Se, al basale, i livelli di CK sono notevolmente elevati (> 5 volte il limite superiore della norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La riduzione della funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica di simvastatina e può aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Tale riduzione della funzionalità può verificarsi come risultato dell'inibizione indotta da farmaci interagenti (es. ciclosporina) o in pazienti che sono portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C. I pazienti portatori della variante allelica SLCO1B1 (c.521T> C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un'aumentata esposizione sistemica a simvastatina e un maggiore rischio di sviluppare miopatia. In generale, il rischio di miopatia associata ad alte dosi (80 mg) di simvastatina è di circa l'1%, in assenza di test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori omozigoti dell'allele C (chiamati 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 corrispondente nei pazienti con il genotipo più comune (TT) è 0,3% (vedere paragrafo 5.2). La genotipizzazione dei singoli pazienti per la presenza dell'allele C deve essere presa in considerazione, nel caso sia disponibile, come parte della valutazione del rapporto beneficio/rischio prima di prescrivere simvastatina 80 mg, e la somministrazione di alte dosi di simvastatina deve essere evitata nei pazienti con genotipo CC. Tuttavia, l'assenza di questo gene, dopo analisi genotipica, non esclude che possa verificarsi miopatia.

Durante il trattamento

È opportuno misurare i livelli di CK qualora, durante il trattamento con una statina, il paziente dovesse manifestare dolore muscolare, debolezza muscolare o crampi. Se tali livelli dovessero risultare notevolmente elevati (> 5 volte il limite superiore della norma) in assenza di un intenso esercizio fisico, il trattamento va interrotto. Qualora si manifestassero sintomi muscolari gravi che causano malessere quotidiano, è opportuno considerare la possibilità di interrompere la terapia, anche se i livelli di CK risultano < 5 volte il limite superiore della norma. Il trattamento deve essere interrotto se si sospetta una miopatia per qualsiasi altro motivo.

Se i sintomi regrediscono e i livelli di CK tornano alla normalità, si può considerare la possibilità di reintrodurre la statina o di introdurre una statina alternativa, alla dose minima e sotto stretto monitoraggio.

E' stata osservata una maggiore incidenza di miopatia nei pazienti in cui il dosaggio è stato gradualmente aumentato a 80 mg. Si raccomanda di misurare periodicamente i livelli di CK poiché potrebbero essere utili per

identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non c'è garanzia che tale monitoraggio sia in grado di prevenire la miopatia.

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

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata dalla interazione con altri farmaci (vedere anche paragrafo 4.5)

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con inibitori potenti del CYP3A4 (quali itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), nefazodone) e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.2).

Inoltre, il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di altri fibrati o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio è aumentato dall'uso concomitante di diltiazem o amlodipina con simvastatina 80 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con statine (vedere il paragrafo 4.5).

Di conseguenza, per quanto riguarda gli inibitori del citocromo CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Se non è possibile evitare il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il periodo di trattamento con tali farmaci. Inoltre, si deve porre cautela nell'associare l'uso di simvastatina ad alcuni inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di simvastatina e succo di pompelmo deve essere evitata.

In pazienti che ricevono un trattamento concomitante con ciclosporina, danazolo, o gemfibrozil, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. L'uso combinato di simvastatina e gemfibrozil deve essere evitato, a meno che i benefici siano superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici derivanti dall'uso combinato di simvastatina alla dose di 10 mg/die e di altri fibrati (eccetto il fenofibrato), ciclosporina o danazolo devono essere attentamente valutati in rapporto ai potenziali rischi prodotti da questa combinazione di farmaci (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Si deve usare cautela nel prescrivere il fenofibrato in associazione a simvastatina, dal momento che ciascun farmaco può causare miopatia anche se somministrato da solo.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg/die con amiodarone o verapamil deve essere evitato, a meno che i potenziali benefici clinici siano superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con diltiazem o amlodipina deve essere evitato, a meno che i potenziali benefici clinici siano superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

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

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

In un'analisi ad interim di uno studio clinico di outcome in corso, un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza ha identificato in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinic/laropiprant 2000mg/40mg un'incidenza di miopatia più alta rispetto a quella attesa. Pertanto, si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con simvastatina (particolarmente con dosi pari o superiore a 40mg) in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con statine è correlato con la dose, nei pazienti cinesi non è raccomandato l'uso di simvastatina 80 mg con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Non è noto se ci sia un aumento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina.

Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere posti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.5). Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina.

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, comunque, è superato dalla riduzione del rischio vascolare dovuta all'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento.

I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 - 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti epatici

Studi clinici hanno dimostrato che in un numero limitato di pazienti adulti che ricevevano simvastatina si è riscontrato un aumento persistente (fino a > 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche. Quando in questi pazienti il trattamento con simvastatina è stato interrotto o sospeso, i livelli delle transaminasi, in genere, sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica in tutti i pazienti, prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti in cui la dose viene gradualmente aumentata fino a 80 mg/die devono essere sottoposti a un ulteriore test prima di aumentare la dose, 3 mesi dopo avere aumentato la dose a 80 mg e periodicamente (per esempio ogni 6 mesi) durante il primo anno di trattamento. Si deve porre particolare attenzione ai pazienti che hanno sviluppato livelli elevati di transaminasi sieriche e, in questi pazienti, le misurazioni devono essere ripetute prontamente e, quindi, eseguite più di frequente. Se i valori delle transaminasi si dimostrano in progressivo aumento, in particolare se superano di tre volte il limite superiore della norma e sono persistenti, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

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

Così come per altri agenti ipolipemizzanti, aumenti moderati (< 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati anche a seguito di trattamento con simvastatina. Queste variazioni sono comparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie e asintomatiche e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Malattia polmonare interstiziale

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

Popolazione pediatrica

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

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori ai 40 mg. In questo studio controllato di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Le ragazze adolescenti devono essere informate sui metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 48 settimane, e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni, e neppure in bambini in età prepuberale e nelle ragazze in pre-menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, aumenta con la somministrazione concomitante di fibrati. Inoltre, si verifica un'interazione farmacocinetica con gemfibrozil che determina un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in associazione, non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci.

Per quanto riguarda gli altri fibrati, non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g /die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione riguardanti i farmaci che interagiscono con la simvastatina (ulteriori dettagli sono contenuti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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

Farmaci che interagiscono con simvastatina	Raccomandazioni per la prescrizione
<i>Potenti inibitori del CYP3A4:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi HIV (per es. nelfinavir) Nefazodone	Controindicati con simvastatina
Gemfibrozil	Evitare, ma in caso di necessità non superare 10 mg/die di simvastatina
Ciclosporina Danazolo Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg/die di simvastatina
Amiodarone Verapamil	Non superare 20 mg/die di simvastatina
Diltiazem Amlodipina	Non superare 40 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri farmaci sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono gli inibitori del CYP3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. Durante la terapia con simvastatina, potenti inibitori del citocromo P450 3A4 possono aumentare il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando l'attività inibitoria nel plasma di HMG-CoA reduttasi. Fra questi inibitori vi sono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir) e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo a un incremento superiore a 10 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento di 11 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina.

Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina,

telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento con tali farmaci. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con altri inibitori meno potenti del CYP3A4 quali fluconazolo, ciclosporina, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato con la somministrazione concomitante di ciclosporina, in particolare con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Pertanto, in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. Malgrado il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Questo aumento dell'AUC per il metabolita acido della simvastatina è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di danazolo e dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil aumenta l'AUC del metabolita acido della simvastatina di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione della via di glucuronazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In un trial clinico in corso, è stata segnalata la presenza di miopatia nel 6% dei pazienti che ricevevano 80 mg di simvastatina e l'amiodarone.

Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die in pazienti in trattamento concomitante con amiodarone, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rabdomiolisi.

Calcio antagonisti

- Verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di

simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi

- **Diltiazem**

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione al metabolita acido della simvastatina, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

- **Amlodipina**

I pazienti in terapia con amlodipina trattati in concomitanza con simvastatina 80 mg hanno un aumentato rischio di miopatia. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dalla somministrazione concomitante di amlodipina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte nell'esposizione al metabolita acido della simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amlodipina, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di una dose singola di 2 g di acido nicotinico a rilascio prolungato e di simvastatina 20 mg ha provocato nelle concentrazioni plasmatiche un lieve incremento dell'AUC di simvastatina e del metabolita acido della simvastatina e della C_{max} del metabolita acido della simvastatina.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con le statine, inclusa la simvastatina. Con simvastatina sono stati riportati casi isolati di rhabdomiolisi. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina. Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

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

Colchicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con insufficienza renale. Si consiglia un attento controllo clinico dei pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina

Poiché rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, in pazienti sottoposti a terapia con rifampicina a lungo termine (per es. per il trattamento della tubercolosi) può verificarsi una perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, l'area sotto la curva concentrazione plasmatica (AUC) per il metabolita acido della simvastatina risultava diminuita del 93% in caso di somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci

La simvastatina non presenta alcun effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Pertanto, non ci si aspetta che la simvastatina modifichi le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno condotto in volontari sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, dosi di simvastatina di 20-40 mg/die hanno determinato un modesto potenziamento dell'effetto degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, riportato come Rapporto Normalizzato Internazionale (INR), è aumentato dal valore basale di 1,7 a 1,8 per i volontari sani e da 2,6 a 3,4 per i pazienti. Sono stati osservati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con simvastatina e a intervalli sufficientemente ravvicinati nelle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, il monitoraggio di questo valore può essere effettuato agli intervalli solitamente consigliati per i pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di simvastatina viene modificata o la somministrazione viene

P-RMS
conclusion
Conclusion
Question 9:
Question 9:
there should be a
warning and
sections 4.4
and 4.5 of
the SmPC
that there
have been
reports of
interaction
between
simvastatin
and

interrotta, si deve ripetere la stessa procedura. In pazienti che non assumono anticoagulanti, la terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamenti o a variazioni del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono stati segnalati rari casi di anomalie congenite dopo esposizione intrauterina a inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte a simvastatina o a un altro inibitore dell'HMG-CoA reduttasi durante il primo trimestre, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella riscontrata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento delle anomalie congenite pari o superiore a 2,5 volte rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie di pazienti trattate con simvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, abitualmente, l'interruzione dell'assunzione di farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza ha un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria. Per questo motivo, la simvastatina non deve essere utilizzata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o che sospettino di essere in gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Dal momento che molti farmaci vengono escreti nel latte materno e dato il possibile verificarsi di gravi reazioni avverse, le donne che assumono simvastatina non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nessuna informazione disponibile.

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

La simvastatina non influenza o influenza in misura trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, durante la guida

o l'uso di macchinari, si deve tener presente che, nell'esperienza post-marketing, sono stati raramente segnalati episodi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Nell'HPS, su 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra i pazienti trattati con 40 mg di simvastatina e quelli trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina, rispetto al 5,1 % nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia è stata inferiore allo 0,1 % nei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina. Sono stati riscontrati livelli elevati delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore della norma, confermati con test ripetuti) nello 0,21 % (n = 21) dei pazienti trattati con 40 mg di simvastatina rispetto allo 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Elenco delle reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: Molto comune (> 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.

Patologie psichiatriche:

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso:

Raro: cefalea, parestesie, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: compromissione della memoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Patologie gastrointestinali:

Raro: costipazione, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Raro: miopatia* (inclusa miosite), rbdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari.

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

* In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20mg/die (1,0 % vs 0,02%, rispettivamente).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Raro: astenia.

È stata segnalata raramente un'apparente sindrome d'ipersensibilità che comprendeva alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindromesimil-lupoide, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VES aumentata, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, rossore, dispnea e malessere.

Esami diagnostici:

Raro: aumento delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumento della fosfatasi alcalina; aumento dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

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

Popolazione Pediatrica

Bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori di HMG-CoA reduttasi.

Codice ATC: C10AA01

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

È stato dimostrato che la simvastatina è in grado di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. LDL si forma a partire dalla lipoproteina a bassissima densità (VLDL) e viene catabolizzata principalmente mediante il recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione delle LDL indotto dalla simvastatina può comportare sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore dell'LDL, portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre, simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL

e riduce i trigliceridi plasmatici. Come risultato di queste variazioni, i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL, e tra C-LDL e C-HDL, sono ridotti.

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

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

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die, rispetto al placebo, riduce significativamente il rischio di mortalità per tutte le cause (1328 [12,9 %] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7 %] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), con una riduzione del 18 % del tasso di decesso coronarico (587 [5,7 %] contro 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2 % del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (un end-point composito, comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto la necessità di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi i bypass coronarici o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e a procedure di rivascolarizzazione periferica o ad altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica, rispettivamente del 30 % ($p < 0,0001$) e del 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 complicanze 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 di pazienti studiati, inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, uomini e donne, quelli con età superiore ai 70 anni al momento dell'arruolamento nello studio, presenza o assenza di ipertensione e, in maniera particolare, quelli con C-LDL al di sotto di 3,0 mmol/l al momento dell'inclusione in studio.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato in 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale alla visita basale di 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con angina o con un precedente infarto miocardico (IM), sono stati trattati con la dieta, con misure di trattamento standard e con simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2.221$) o con

placebo (n = 2.223) per una durata mediana di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto del 3,3 %). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM accertato in ospedale ed IM silente non fatale) del 34 %. Inoltre, simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non vi è stata una differenza statisticamente significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Ipercolesterolemia Primaria e Iperlipidemia Combinata

Negli studi di confronto sull'efficacia e sicurezza della simvastatina, alle dosi di 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state rispettivamente del 30, 38, 41 e 47 %. In studi su pazienti con iperlipidemia combinata (mista) trattati con simvastatina alle dosi di 40 e 80 mg, le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state rispettivamente del 28 e del 33 % (placebo: 2 %) e gli incrementi medi del C-HDL sono stati rispettivamente del 13 e del 16 % (placebo: 3 %).

Popolazione pediatrica

Studi clinici in bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

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

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

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

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

noti i benefici a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo, prontamente idrolizzato *in vivo* nella forma β -idrossiacida corrispondente, 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. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in bambini e adolescenti.

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è bene assorbita e viene sottoposta a un esteso effetto di primo passaggio epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il principale sito di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato β -idrossiacido nella circolazione sistemica, a seguito di una dose orale di simvastatina, è risultata essere inferiore al 5 % della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta circa 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcun accumulo del farmaco dopo l'assunzione di dosi multiple.

Distribuzione

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

Eliminazione

Simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il β -idrossiacido e altri quattro metaboliti attivi. Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita β -idrossiacido, l'emivita media di questo ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escretata nelle urine come sostanze inibitorie.

Negli epatociti la simvastatina viene attivamente trasportata dal trasportatore OATP1B1.

Popolazioni speciali

I portatori della variante allelica c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività della proteina OATP1B1 inferiore. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, il metabolita acido simvastatina, è 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con il polimorfismo sul gene SLCO1B1 vi è un maggiore rischio di esposizione alla simvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi animali convenzionali riguardanti farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità, non ci sono altri rischi per il paziente, se non quelli attesi sulla base del meccanismo d'azione farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Acido ascorbico
Butilidrossianisolo (E320)
Acido citrico monoidrato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 3000
Triacetina
Titanio biossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.
Tenere il blister nella scatola esterna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC trasparente o bianco opaco coperti con pellicola d'alluminio da 10,20, 28, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film, confezione calendario contenente 30 compresse rivestite con film, confezione ospedaliera unitaria contenente 50 x 1 compresse in PVC/PVdC blister perforati a dose unitaria.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036616252 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616264 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616276 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616288 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616290 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616302 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616314 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616326 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616338 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616340 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616353 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616365 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al
036616478 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse Confezione Ospedaliera In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616480 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse Confezione Ospedaliera In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

036616415 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse
Confezione Calendario In Blister Pvc/Pvdc Trasparente In Pellicola Di Al
036616427 - " 40 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse
Confezione Calendario In Blister Pvc/Pvdc Opaco In Pellicola Di Al

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

2 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco