

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIMVASTATINA ratiopharm 5 mg Compresse rivestite con film
SIMVASTATINA ratiopharm 10 mg Compresse rivestite con film
SIMVASTATINA ratiopharm 20 mg Compresse rivestite con film
SIMVASTATINA ratiopharm 40 mg Compresse rivestite con film
SIMVASTATINA ratiopharm 80 mg Compresse rivestite con film

2 . COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di simvastatina.
10 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di simvastatina.
20 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di simvastatina.
40 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di simvastatina.
80 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di simvastatina.

Eccipienti con effetti noti:

5 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 76,63 mg di lattosio monoidrato.
10 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 71,64 mg di lattosio monoidrato.
20 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 142,86 mg di lattosio monoidrato.
40 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 285,76 mg di lattosio monoidrato.
80 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 571,12 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

5 mg: Compresa rivestita con film di colore giallo-marrone, di forma convessa, della dimensione di 7 mm, marcata con la scritta "7152" su un lato e "93" sull'altro lato.
10 mg: Compresa rivestita con film di colore rosa chiaro, di forma ovale, (approssimativamente di 9 mm per 5 mm) con una linea di frattura su un lato.
20 mg: Compresa rivestita con film di colore marrone chiaro, di forma ovale, (approssimativamente di 11 mm per 6 mm) con una linea di frattura su un lato.
40 mg: Compresa rivestita con film di colore rosa, di forma ovale, (approssimativamente di 14 mm per 7 mm) con una linea di frattura su un lato.
80 mg: Compresa rivestita con film di colore rosso mattone, di forma ovale, (approssimativamente di 17 mm per 9 mm) con una linea di frattura su un lato.

Le compresse da 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. aferesi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]) o se tali trattamenti non sono

appropriati.

Prevenzione cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio è di 5-80 mg/die per via orale in dose singola alla sera. Eventuali aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere fatti a intervalli non inferiori alle 4 settimane, sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in dose singola alla sera. La dose di 80 mg è raccomandata solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari, che non hanno raggiunto gli obiettivi del trattamento a dosaggi inferiori e per i quali i benefici attesi superano i potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con la simvastatina. La dose iniziale abituale è di 10-20 mg/die in dose singola alla sera. I pazienti che richiedono un'ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45 %) possono iniziare il trattamento con dosi di 20-40 mg/die in dose singola alla sera. Gli eventuali aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere eseguiti come indicato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio raccomandato è di 40 mg/die di simvastatina alla sera o 80 mg/die in 3 dosi separate di 20 mg, 20 mg e una dose alla sera di 40 mg. In questi pazienti la simvastatina deve essere usata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi), o nel caso in cui questi trattamenti non siano disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

In pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia), la dose abituale di simvastatina è di 20-40 mg/die in dose singola alla sera. La terapia farmacologica può essere iniziata simultaneamente alla dieta e all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come indicato sopra.

Terapia concomitante

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

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

Dosaggio nell'insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale moderata.

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

Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Popolazione pediatrica

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

Nei bambini e negli adolescenti (i maschi nello stadio di Tanner II e superiore, e le femmine in post-menarca da almeno un anno, età compresa tra 10 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose abituale iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno alla sera. I bambini e gli adolescenti devono essere posti in regime di dieta standard ipocolesterolemica prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve essere proseguita durante la terapia con simvastatina.

L'intervallo di dosaggio raccomandato è di 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è di 40 mg/die. Le dosi devono essere individualizzate in base agli obiettivi terapeutici attesi, seguendo le raccomandazioni inerenti al trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Gli aggiustamenti posologici devono essere eseguiti ad intervalli di 4 settimane o più.

L'esperienza con l'uso di simvastatina nei bambini in età pre-puberale 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 inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche;
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV [es. nelfinavir], eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopatia/Rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può causare occasionalmente miopatia, che si manifesta con dolore, indolenzimento o debolezza muscolare, con valori di creatinfosfochinasi (CPK) maggiori di 10 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN).

La miopatia talvolta appare in forma di rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e solo raramente sono stati riportati casi con esiti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come avviene per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. Dall'analisi dei dati derivanti da uno studio clinico che ha trattato 41.413 pazienti con simvastatina, di cui 24.747 (circa il 60 %) erano stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,03 %, 0,08 % e 0,61 % con dosi rispettivamente di 20, 40 e 80 mg/die. In questi studi, i pazienti sono stati scrupolosamente monitorati e alcuni medicinali con possibili interazioni sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto miocardico sono stati trattati con simvastatina alla dose di 80 mg/die (follow-up medio 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata di circa l'1,0% rispetto allo 0,02% per i pazienti in trattamento con la dose di 20 mg/die. Circa la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia per ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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 creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Misurazione della creatininchinasi

La creatininchinasi (CK) non deve essere misurata dopo uno strenuo esercizio fisico o in presenza di altre cause alternative plausibili di aumento di CK, poiché ciò renderebbe difficile l'interpretazione dei valori. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$), devono essere rimisurati 5 o 7 giorni più tardi per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano una terapia con la simvastatina, o la cui dose di simvastatina è stata aumentata, devono essere avvertiti del rischio di miopatia e della necessità di riferire prontamente qualunque dolore, indolenzimento o debolezza muscolare inspiegabile.

È necessaria cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rhabdomiolisi. Al fine di stabilire un valore basale di riferimento, nei seguenti casi il livello di CK deve essere misurato prima di iniziare il trattamento:

- anziani (età ≥ 65 anni);
- sesso femminile;
- compromissione renale;
- ipotiroidismo non controllato;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- anamnesi di tossicità muscolare con statine o fibrati;
- abuso di alcol.

In tali situazioni, è opportuno valutare il rischio del trattamento in relazione ai possibili benefici, e si raccomanda il monitoraggio clinico del paziente. Nel caso in cui il paziente abbia precedentemente sofferto di malattie muscolari a seguito dell'uso di fibrati o statine, l'eventuale trattamento con un altro farmaco della stessa categoria deve essere iniziato con cautela. Se i valori basali di CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 a 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

Se il dolore, la debolezza o i crampi muscolari compaiono mentre il paziente è in trattamento con una statina, è necessario misurare i livelli di CK. Se questi, in assenza di strenuo esercizio fisico, appaiono significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$), il trattamento deve essere interrotto. Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani - anche se i livelli di CK sono $< 5 \times \text{ULN}$ - bisogna considerare l'interruzione del trattamento. Se, per qualsiasi altra ragione, si sospetta miopatia, il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi si risolvono e i valori di CK rientrano nella norma, è possibile considerare la reintroduzione della statina precedentemente usata o l'introduzione di una statina alternativa alla precedente, usando il dosaggio più basso e attuando uno stretto monitoraggio.

Un tasso maggiore di miopatia è stato riscontrato nei pazienti trattati con la dose da 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomandano quindi misurazioni regolari della CK, in quanto possono rappresentare uno strumento utile per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna sicurezza che tale monitoraggio possa prevenire l'insorgenza di miopatia.

La terapia con la simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di eventuali interventi di chirurgia maggiore elettiva e in caso di sopravvenienza di altre condizioni mediche o chirurgiche ad alto rischio.

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata dall'interazione di medicinali (vedere paragrafo 4.5)

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta significativamente con l'uso concomitante di simvastatina e potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV [es. nelfinavir], nefazodone), come pure di gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati o dall'uso contemporaneo di amiodarone o verapamil con alte dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Un rischio maggiore si osserva altresì con l'uso concomitante di diltiazem o amlodipina con simvastatina 80 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa rhabdomiolisi, può essere inoltre accresciuto dalla somministrazione concomitante di acido fusidico con statine (vedere paragrafo 4.5).

Conseguentemente, per quel che riguarda gli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina e itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con la simvastatina deve essere sospesa durante il corso di tali trattamenti. Inoltre, è richiesta cautela nella combinazione di simvastatina con alcuni inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

La dose di simvastatina non deve superare 10 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, danazolo o gemfibrozil. L'uso combinato di simvastatina e gemfibrozil deve essere evitato, a meno che i potenziali benefici siano superiori ai rischi di questa combinazione. I benefici dell'uso combinato di simvastatina 10 mg al giorno con altri fibrati (eccetto il fenofibrato), ciclosporina o danazolo devono essere attentamente valutati rispetto ai potenziali rischi di queste combinazioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

È richiesta cautela nella prescrizione di fenofibrato con simvastatina, poiché entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.

L'uso combinato di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone o verapamil deve essere evitato, a meno che i benefici clinici superino il rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

L'uso combinato di simvastatina a dosi superiori a 40 mg al giorno con diltiazem o amlodipina deve essere evitato, a meno che i benefici clinici superino il 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 reductasi e di niacina (acido nicotinic) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die), in quanto entrambi i farmaci possono causare miopatia se somministrati in monoterapia.

I medici che intendono utilizzare la terapia associata composta da simvastatina e niacina (acido nicotinic) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i potenziali benefici ed i rischi connessi alla terapia e devono sottoporre i pazienti ad uno scrupoloso monitoraggio per segni e sintomi di dolore, indolenzimento o debolezza muscolare, in particolare durante i primi mesi di terapia e quando il dosaggio di uno dei medicinali viene aumentato.

In un'analisi ad interim dei risultati di uno studio clinico in corso, un comitato indipendente per il controllo della sicurezza ha identificato un'incidenza di miopatia superiore alle aspettative in pazienti cinesi in trattamento con simvastatina 40 mg ed acido nicotinic/laropiprant 2000 mg/40 mg. Si richiede pertanto cautela nel trattamento di pazienti cinesi con simvastatina (in particolare con dosi pari o superiori a 40 mg) somministrata in concomitanza con niacina (acido nicotinic) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o con prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia associato all'uso di statine è correlato alla dose, l'uso di simvastatina alla dose di 80 mg con niacina (acido nicotinic) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o con prodotti contenenti niacina non è raccomandato nei pazienti di razza cinese. Non è noto se esista un maggiore rischio di miopatia per altri pazienti asiatici trattati in concomitanza con simvastatina e niacina (acido nicotinic) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o con prodotti contenenti niacina.

Simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui la terapia sistemica con acido fusidico è considerata indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico qualora riscontrasse sintomi di debolezza, dolore o indolenzimento muscolare.

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

In circostanze eccezionali, qualora sia necessaria una terapia sistemica prolungata con acido fusidico, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Effetti a livello epatico

In studi clinici sono stati riportati persistenti incrementi (fino a > 3 x ULN) delle transaminasi sieriche in alcuni pazienti adulti che assumevano simvastatina. Alla sospensione o interruzione del trattamento con simvastatina, i livelli di transaminasi di questi pazienti si assestavano lentamente sui valori di pre-trattamento.

Si raccomanda di eseguire test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e anche successivamente, qualora sia clinicamente indicato. I pazienti assegnati alla dose di 80 mg/die devono eseguire un test addizionale prima dell'assegnazione, 3 mesi dopo l'assegnazione alla dose di 80 mg e, in seguito, periodicamente (es. a cadenza semi-annuale) per il primo anno di trattamento. Una speciale attenzione è richiesta per quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, per i quali le misurazioni devono essere ripetute prontamente ed eseguite con maggior frequenza. Se i livelli di transaminasi mostrano un percorso di progressione, ed in particolare se superano la soglia di 3 x ULN ed assumono carattere di persistenza, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto.

La simvastatina deve essere usata con cautela nei pazienti che consumano notevoli quantità di alcol.

Come per altri agenti ipolipemizzanti, a seguito della terapia con simvastatina sono stati riportati moderati (< 3 x ULN) incrementi delle transaminasi sieriche. Queste modificazioni sono apparse subito dopo l'inizio della terapia con la simvastatina, erano spesso di natura transitoria, non erano accompagnate da sintomi e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Malattia polmonare interstiziale

Durante l'assunzione di alcune statine, inclusa la simvastatina, sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale, specie nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche di questa malattia comprendono dispnea, tosse non produttiva e deterioramento delle condizioni generali di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e, in alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e, pertanto, non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30 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.

Popolazione pediatrica

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

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti nello Stadio di Tanner II e superiore, e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno mostrato un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello osservato nei pazienti trattati con placebo. **In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori a 40 mg.** In questo studio controllato limitato, non sono stati osservati effetti evidenti sulla crescita o la maturazione sessuale dei ragazzi o delle ragazze adolescenti o effetti di alcun tipo sulla lunghezza del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1.) Le ragazze adolescenti devono essere consigliate sull'uso di appropriati metodi contraccettivi durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, l'efficacia e la sicurezza non sono state studiate per periodi di trattamento superiori alle 48 settimane, e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. L'uso di simvastatina non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 10 anni, né in bambini in età pre-puberale e bambine in età pre-menarca.

Eccipiente

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, aumenta con la somministrazione concomitante di fibrati. Vi è inoltre un'interazione farmacocinetica con il gemfibrozil che genera un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto Interazioni farmacocinetiche e paragrafi 4.2 e 4.4). Nella somministrazione

concomitante di simvastatina e fenofibrato non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla co-somministrazione di simvastatina e niacina a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni per la prescrizione di agenti con possibili effetti di interazione sono riassunte nella tabella qui di seguito riportata (ulteriori dettagli sono indicati nel testo; vedere anche paragrafi 4.2, 4.3, e 4.4).

Interazioni tra farmaci associate a incremento del rischio di miopatia/rabdomiolisi.	
Sostanze interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
Potenti inibitori del CYP3A4:	Controindicati con simvastatina
Itraconazolo	
Ketoconazolo	
Posaconazolo	
Eritromicina	
Claritromicina	
Telitromicina	
Inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir)	
Nefazodone	
Gemfibrozil	
Ciclosporina	Non superare 10 mg di simvastatina al giorno
Danazolo	
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	
Amiodarone	Non superare 20 mg di simvastatina al giorno
Verapamil	
Diltiazem	Non superare 40 mg di simvastatina al giorno
Amlodipina	
Acido fusidico	Simvastatina non deve essere co-somministrata con acido fusidico
Succo di pompelmo	Evitare l'assunzione di succo di pompelmo durante l'uso della simvastatina.

Effetti di altri farmaci sulla simvastatina

Interazioni con gli inibitori del CYP3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi, dovuto all'incremento della concentrazione dell'attività inibitoria della HMG-CoA reductasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Questi inibitori comprendono i seguenti agenti: itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir) e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha indotto un aumento superiore a 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita beta-idrossiacido attivo). La telitromicina ha indotto un aumento pari a 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

Pertanto, la combinazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con la simvastatina deve essere sospesa durante il corso del trattamento con tali farmaci. Si richiede cautela nella combinazione di simvastatina con altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, ciclosporina, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di ciclosporina, in particolare con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Quindi la dose di simvastatina non deve superare 10 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina. La ciclosporina, tramite un meccanismo non completamente compreso, ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC della simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

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

Gemfibrozil

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

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta a seguito della co-somministrazione di amiodarone con dosi più elevate di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata segnalata miopatia nel 6 % dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare 20 mg al giorno in pazienti trattati contemporaneamente con amiodarone, a meno che i benefici potenziali non siano superiori al rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

Calcio-antagonisti

- **Verapamil**

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta in seguito alla somministrazione concomitante di verapamil e simvastatina alle dosi di 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare 20 mg al giorno in pazienti trattati contemporaneamente con verapamil, a meno che i benefici potenziali non siano superiori al rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

- **Diltiazem**

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta in seguito alla somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Il rischio di miopatia nei pazienti che assumono simvastatina 40 mg non è aumentato dalla concomitante assunzione di diltiazem (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 40 mg al giorno nei pazienti in trattamento concomitante con diltiazem, a meno che i benefici potenziali non siano superiori al rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

- **Amlodipina**

I pazienti in terapia con amlodipina e trattati contemporaneamente con simvastatina 80 mg presentano un rischio più elevato di miopatia. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumono simvastatina 40 mg non è risultato 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. La dose di simvastatina non deve pertanto superare 40 mg al giorno nei pazienti in trattamento concomitante con amlodipina, a meno che i benefici potenziali non siano superiori al rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati alla co-somministrazione di simvastatina e niacina

(acido nicotinico) a dosi ipolipemizzanti (≥ 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 20 mg di simvastatina ha indotto un modesto aumento dell'AUC della simvastatina e della simvastatina acida, come pure della C_{max} relativa alle concentrazioni plasmatiche della simvastatina acida.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione.

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

Succo di pompelmo

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

Colchicina

Sono state riportate segnalazioni di miopatia e rabdomiolisi in seguito a somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con insufficienza renale. Si consiglia un attento monitoraggio dei pazienti trattati con tale associazione.

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP 3A4, i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con rifampicina (ad es. trattamento della tubercolosi) possono riportare una perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari normali, l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) della simvastatina acida è risultata ridotta del 93% con l'assunzione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa un'azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha indotto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, riportato come Rapporto Internazionale Normalizzato (INR), è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 rispettivamente nei volontari e nei pazienti in studio. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia, in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di simvastatina viene modificata o sospesa, si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Non è stata stabilita la sicurezza di impiego del farmaco nelle donne in gravidanza. Non sono stati eseguiti studi clinici controllati con simvastatina in donne gravide. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA reduttasi. Comunque, in un'analisi di circa 200 gravidanze seguite prospetticamente ed esposte durante il primo trimestre a simvastatina o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite risultava comparabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente per escludere un aumento di 2,5 volte o più delle anomalie congenite rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella prole di pazienti che assumono simvastatina o un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato sia diversa da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento materno con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, solitamente, l'interruzione nell'assunzione di farmaci ipocolesterolemici durante la gravidanza dovrebbe avere un basso impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, la simvastatina non deve essere usata in donne gravide o che cercano o sospettano una gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o finché non sia stato accertato che la donna non è incinta (vedere paragrafi 4.3 e 5.3.)

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Considerando però che molti farmaci vengono escreti nel latte materno, e a causa dei potenziali rischi di gravi reazioni avverse, le donne che assumono simvastatina non devono allattare i loro bambini (vedere paragrafo 4.3).

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

La simvastatina non influenza o influenza in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Comunque, per quel che riguarda la guida di veicoli o l'uso di macchinari, bisogna considerare che nelle esperienze post-marketing sono stati raramente riportati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza dei seguenti eventi avversi, riportati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing, è stata classificata in base ai tassi di incidenza di tali eventi in estesi studi clinici a lungo termine controllati con placebo, inclusi gli studi HPS e 4S con, rispettivamente, 20.536 e 4.444 pazienti (vedere paragrafo 5.1). Per quanto riguarda lo studio HPS, sono stati riportati solo eventi avversi seri, così come l'insorgenza di mialgia e l'aumento delle transaminasi sieriche e di CK. Per quel che concerne lo studio 4S, sono stati riportati tutti gli eventi avversi sotto elencati. Se i tassi di incidenza degli eventi osservati con la simvastatina sono apparsi inferiori o simili a quelli riportati con il placebo, con segnalazioni spontanee ragionevolmente similari per relazione causale, tali eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nello studio HPS (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza si sono dimostrati comparabili tra pazienti trattati con simvastatina 40 mg e pazienti trattati con placebo per i 5 anni, in media, dello studio. La percentuale di interruzione del trattamento dovuta ad effetti collaterali è risultata comparabile (4,8 % in pazienti trattati con simvastatina 40 mg/die contro 5,1 % in pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata < 0,1 % nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg/die. Elevati livelli di transaminasi (> 3 x ULN confermati da test ripetuti) sono stati osservati nello 0,21 % (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg/die rispetto allo 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

La frequenza degli eventi avversi è stata classificata come segue: molto comune (> 1/10), comune (\geq 1/100, < 1/10), non comune (\geq 1/1.000, < 1/100), raro (\geq 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica

Molto raro: compromissione della memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Raro: stipsi, 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, a volte complicata da rottura, miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

* In uno studio clinico, la miopatia si è manifestata con frequenza comune nei pazienti trattati con simvastatina alla dose di 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con la dose di 20 mg/die (rispettivamente l'1,0 % contro lo 0,02 %).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: astenia

Raramente è stata segnalata un'apparente sindrome da ipersensibilità, che comprendeva i seguenti eventi avversi: angioedema, sindrome simil-lupoide, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VES aumentata, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, rossore, dispnea e malessere.

Esami diagnostici

Raro: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti a livello epatico), fosfatasi alcalina elevata, aumento dei livelli di CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di classe

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

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (10-17 anni di età)

In uno studio clinico della durata di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi nello Stadio di Tanner II e superiore, e ragazze in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è risultato generalmente simile a quello osservato nel gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. Non sono attualmente disponibili dati sufficienti per trattamenti di durata superiore ad un anno (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio; la dose massima ingerita è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza postumi. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. Nell'evenienza, si devono adottare trattamenti sintomatici e misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ipolipemizzanti, non associate; inibitori della HMG-CoA reduttasi
Codice ATC: C10AA01.

Dopo ingestione per via orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacido, che possiede una potente azione inibitoria nei confronti della HMG-CoA reduttasi (3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione della HMG-CoA in mevalonato, uno step precoce e limitante la velocità della biosintesi del colesterolo.

Si è osservato che la simvastatina è in grado di ridurre le concentrazioni di C-LDL, sia normali che elevate. Il colesterolo LDL è formato da proteine a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dall'alta affinità con i recettori LDL. Il meccanismo dell'effetto ipocolesteremico della simvastatina coinvolge sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione dei recettori LDL, che portano ad una produzione ridotta e ad un incremento del catabolismo del C-LDL. Anche la apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente durante il trattamento con la simvastatina. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i trigliceridi (TG) plasmatici. Come risultato di questi cambiamenti, i rapporti tra C-totale e C-HDL e tra C-LDL e C-HDL vengono ridotti.

Alto Rischio di Cardiopatia Coronarica (CHD) o Cardiopatia Coronarica Esistente

Nello Studio per la Protezione del Cuore (Heart Protection Study - HPS), gli effetti della terapia con simvastatina sono stati valutati in 20.536 pazienti (età 40-80 anni) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre malattie arteriose occlusive o diabete mellito. In questo studio, 10.269 pazienti sono stati trattati con simvastatina alla dose di 40 mg/die e 10.267 pazienti con placebo per una durata media di 5 anni. Al momento dell'inclusione nello studio, 6.793 pazienti (33%) presentavano livelli basali di C-LDL inferiori a 116 mg/dl, 5.063 pazienti (25 %) avevano livelli compresi tra 116 mg/dl e 135 mg/dl e 8.680 pazienti (42%) presentavano livelli maggiori di 135 mg/dl.

Il trattamento con la simvastatina 40 mg/die confrontato con placebo ha ridotto significativamente il rischio di mortalità per qualsiasi causa (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con la simvastatina contro 1.507 [14,7%] per i pazienti che hanno ricevuto placebo; $p = 0,0003$), dovuto ad una riduzione del 18% del tasso di decessi coronarici (587 [5,7%] contro 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; riduzione del rischio assoluto dell'1,2 %). La riduzione delle morti non-vascolari non ha raggiunto la significatività statistica. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un obiettivo composto che includeva morti per MI o CHD) del 27 % ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il ricorso a procedure coronariche rivascolarizzanti (compreso l'innesto di bypass arteriocoronarico o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e la necessità di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronariche rispettivamente del 30 % ($p < 0,0001$) e del 16 % ($p = 0,006$). La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25 % ($p < 0,0001$), attribuibile alla riduzione del 30 % di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre, all'interno del sottogruppo di pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari, incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni delle estremità inferiori o ulcere alle gambe, del 21 % ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è stata simile in ogni sottogruppo di pazienti esaminati, inclusi quelli senza malattia coronarica ma con malattia cerebrovascolare o arteriosa periferica, uomini e donne, con età sia inferiore che superiore ai 70 anni al momento dell'arruolamento, in presenza o assenza di ipertensione ed, in particolare, con colesterolo LDL inferiore a 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Studio Scandinavo di Sopravvivenza con Simvastatina (4S - Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato in 4.444 pazienti con CHD e valori basali di colesterolo totale pari a 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 precedente infarto miocardico (MI) sono stati trattati con dieta, cure standard e simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2.221$) o placebo ($n = 2.223$) per un periodo medio di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di morte del 30 % (riduzione del rischio assoluto del 3,3 %). Il rischio di morte per CHD è diminuito del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). La simvastatina ha altresì diminuito il rischio di sviluppare eventi coronarici maggiori (morte per CHD più MI non fatale e silente, accertato in ospedale) del 34 %. In aggiunta a ciò, la simvastatina ha abbassato significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi riguardo la mortalità non cardiovascolare.

Lo Studio sull'Efficacia di Ulteriori Riduzioni di Colesterolo ed Omocisteina (SEARCH) [The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine] ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina alla dose di 80 mg rispetto alla dose di 20 mg (follow-up medio 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVEs; definiti come CHD fatale, MI non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus non fatale o fatale o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto miocardico. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg ($n = 1.553$; 25,7 %) contro simvastatina 80 mg ($n = 1.477$; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 – 1,01. La differenza assoluta nei valori di C-LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. I profili di sicurezza sono apparsi simili tra i due gruppi di trattamento, eccetto per l'incidenza di miopia, che è stata di circa l'1,0 % per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg e dello 0,02 % per i pazienti trattati con la dose di 20 mg. Circa la metà di questi casi di miopia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopia per ogni anno successivo di trattamento è stata di circa lo 0,1 %.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

Studi sull'efficacia e la sicurezza della simvastatina a dosi di 10, 20, 40 and 80 mg al giorno in pazienti con ipercolesterolemia, hanno evidenziato riduzioni medie di C-LDL rispettivamente del 30, 38, 41 e 47 %. In studi condotti in pazienti con iperlipidemia combinata (mista) usando dosi di simvastatina da 40 mg e 80 mg, le riduzioni medie dei trigliceridi sono state rispettivamente del 28 e 33 % (placebo: 2%) mentre gli incrementi medi del C-HDL sono stati rispettivamente del 13 e 16% (placebo: 3 %).

Studi Clinici in Bambini e Adolescenti (10-17 anni di età)

In uno studio clinico in doppio-cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi nello Stadio di Tanner II o superiore, e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati per ricevere simvastatina o placebo per 24 settimane (studio base). I criteri di inclusione nello studio richiedevano livelli basali di colesterolo LDL compresi tra 160 e 400 mg/dL ed almeno un genitore con un livello di colesterolo LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno, alla sera) è stato di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le successive 8 settimane e di 40 mg successivamente. In un'estensione dello studio della durata di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per proseguire la terapia e hanno ricevuto simvastatina alla dose di 40 mg o placebo.

La simvastatina ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di colesterolo LDL, trigliceridi (TG), e Apo B. I risultati ottenuti nell'estensione fino a 48 settimane sono apparsi sovrapponibili a quelli osservati nello studio base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio di colesterolo LDL raggiunto è stato di 124,9 mg/dL (intervallo: 64,0- 289,0 mg/dL) nel gruppo trattato con simvastatina 40 mg contro 207,8 mg/dL (intervallo: 128,0-334,0 mg/dL) nel gruppo trattato con placebo.

24 settimane di trattamento con simvastatina (a dosaggi crescenti da 10, 20 e fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), hanno indotto una riduzione media del colesterolo LDL pari al 36,8 % (placebo: aumento dell'1,1 % rispetto al basale), dell'Apo B pari al 32,4 % (placebo: 0,5 %) e dei livelli medi di TG pari al 7,9 % (placebo: 3,2 %), ed un aumento dei livelli medi di colesterolo HDL dell'8,3 % (placebo: 3,6 %). I benefici a lungo termine della simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH non sono noti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nell'infanzia sulla riduzione della morbilità e mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

Nell'uomo, la simvastatina viene ben assorbita ed è sottoposta ad un'ampia estrazione di primo passaggio a livello epatico. L'estrazione nel fegato dipende dal flusso ematico epatico. Il fegato rappresenta il primo sito d'azione della forma attiva. La disponibilità del beta-idrossiacido nella circolazione sistemica, dopo una dose orale di simvastatina, è risultata inferiore al 5 % della dose.

Le concentrazioni plasmatiche massime degli inibitori attivi si raggiungono approssimativamente 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'ingestione concomitante di cibo non interferisce con l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha dimostrato che non si verificano fenomeni di accumulo del farmaco dopo dosaggio multiplo.

Distribuzione

Il legame della simvastatina e del suo metabolita attivo alle proteine plasmatiche è > 95 %.

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I maggiori metaboliti della simvastatina presenti nel sangue umano sono il beta-idrossiacido ed altri quattro metaboliti attivi. Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività viene escreto nelle urine ed il 60 % nelle feci entro 96 ore. La quantità ritrovata nelle feci rappresenta equivalenti di farmaco assorbito escreti nella bile, ma anche farmaco non assorbito. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita risultava di 1,9 ore. Una media pari solo allo 0,3 % della dose endovenosa è stata escreta nelle urine in qualità di inibitore.

La simvastatina viene attivamente trasportata all'interno degli epatociti mediante il trasportatore OATP1B1.

Popolazioni speciali

I portatori della variante allelica c.521T > C del gene SLCO1B1 hanno un'attività della proteina OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, il metabolita acido della simvastatina, è del 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 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

Sulla base di studi convenzionali di farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità negli animali, non sono attesi ulteriori rischi per il paziente in relazione al meccanismo farmacologico del medicinale. Alle dosi massime tollerate sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha indotto malformazioni fetali e non ha prodotto effetti su fertilità, funzione riproduttiva o sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Rivestimento:

Tutti i dosaggi:
Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Triacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)

5 e 80 mg:
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
10 e 20 mg:
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Contenitori in HDPE: dopo prima apertura: 10 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mg: 28, 30, 50, 60, 90, 100 e 250 compresse – Confezione ospedaliera: 50x1 compresse in blister opachi bianchi in PVC/PE/PVDC/Al confezionati in scatola di cartone.
10 mg: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 e 250 compresse - Confezione ospedaliera: 50x1 compresse in blister opachi bianchi in PVC/PE/PVDC/Al confezionati in scatola di cartone.
20 mg: 10, 28, 30, 50, 60, 90, 100 e 250 compresse - Confezione ospedaliera: 50x1 compresse in blister opachi bianchi in PVC/PE/PVDC/Al confezionati in scatola di cartone.
40 mg: 10, 28, 30, 50, 60, 90, 100 e 250 compresse - Confezione ospedaliera: 50x1 compresse in blister opachi bianchi in PVC/PE/PVDC/Al confezionati in scatola di cartone.
80 mg: 28, 30, 50, 60, 90, 100 e 250 compresse - Confezione ospedaliera 50x1 compresse in blister opachi bianchi in PVC/PE/PVDC/Al confezionati in scatola di cartone.

Contenitori:

10 mg e 20 mg: 250 compresse in contenitori per compresse da 75 ml, di colore bianco opaco, in HDPE, con tappo a vite antimanomissione a prova di bambino con inserto essiccante, in una scatola di cartone.
40 mg: 250 compresse in contenitori per compresse da 150 ml, di colore bianco opaco, in HDPE, con tappo a vite antimanomissione a prova di bambino con inserto essiccante, in una scatola di cartone.
80 mg: 250 compresse in contenitori per compresse da 400 ml, di colore bianco opaco, in HDPE, con tappo a vite antimanomissione a prova di bambino con inserto essiccante, in una scatola di cartone.

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 ed 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. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

041511015 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511027 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511039 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511041 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511054 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511066 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511078 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC N. 041511395- "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
041511080 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511092 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511104 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511116 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511128 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511130 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511142 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511155 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC N. 041511407 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
AIC N. 041511445 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
CONTENITORE HDPE
041511167 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511179 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511181 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511193 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511205 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511217 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511229 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL
041511231 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC N. 041511419 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
AIC N. 041511458 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN

CONTENITORE HDPE

041511243 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511256 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511268 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511270 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511282 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511294 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511306 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511318 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

AIC N. 041511421 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

AIC N. 041511460 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
CONTENITORE HDPE

041511320 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511332 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511344 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511357 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511369 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511371 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

041511383 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

AIC N. 041511433 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

AIC N. 041511472 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
CONTENITORE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO