

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Teva Italia 5/10/20/40/80 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 71,49 mg di lattosio monoidrato.
20 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 142,84 mg di lattosio monoidrato.
40 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 285,68 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

Compressa rivestita con film.

5 mg:	Compressa convessa rivestita con film di 7 mm di diametro, di colore giallo-marrone, con impressa su un lato la cifra "7152" e la cifra "93" sull'altro.
10 mg:	Compressa convessa rivestita con film di colore rosa chiaro, forma ovale (approssimativamente da 9 mm a 5 mm) con una linea di rottura su un lato.
20 mg:	Compressa convessa rivestita con film di colore marrone chiaro, forma ovale (approssimativamente da 11 mm a 6 mm) con una linea di rottura su un lato.
40 mg:	Compressa convessa rivestita con film di colore rosa, forma ovale (approssimativamente da 14 mm a 7 mm) con una linea di rottura su un lato.
80 mg:	Compressa rivestita con film di colore rosso mattone forma ovale (approssimativamente da 17 mm a 9 mm) con una linea di rottura su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) in associazione alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es., [LDL]-afèresi) 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 range posologico è di 5-80 mg/die di simvastatina per via orale in dose singola alla sera. Eventuali aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere effettuati ad intervalli non inferiori alle 4 settimane, fino 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 conseguito gli obiettivi terapeutici con dosi inferiori e per i quali i benefici attesi siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con 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 iniziale raccomandato è simvastatina 40 mg/die alla sera. In questi pazienti, la simvastatina deve essere usata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es., LDL-afèresi) o nel caso in cui questi trattamenti non siano disponibili.

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

Prevenzione cardiovascolare

In pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (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 eventuali 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 > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Nei pazienti che assumono simvastatina in concomitanza con fibrati diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato la dose di simvastatina non deve superare 10 mg/die. Nei pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil, diltiazem o prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir in concomitanza con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione renale moderata.

Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), i dosaggi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutati e, se necessario, implementati con cautela.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno, dai 10 ai 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale abituale raccomandata è di 10 mg/die somministrati 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 la simvastatina; questa dieta deve proseguire durante il trattamento con la simvastatina.

Il range posologico raccomandato è 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è 40 mg/die. Le dosi devono essere individualizzate in base all'obiettivo terapeutico atteso, seguendo 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 la simvastatina nei bambini in età prepuberale è limitata.

Modo di somministrazione

La simvastatina è per somministrazione orale. La simvastatina può essere somministrata in dose singola la sera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (sostanze che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) (ad es., itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV [ad es., nelfinavir], boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con HoFH, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di simvastatina >40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 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 creatininchinasi (CK) maggiori di dieci volte il 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 riduttasi nel plasma (ad es., livelli plasmatici elevati di simvastatina e di simvastatina acida), che possono essere dovuti, in parte, a medicinali interagenti che interferiscono con il metabolismo e/o con le vie di trasporto della simvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Come avviene per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con la simvastatina, di cui 24.747 (circa il 60%) arruolati in studi con 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 in cui pazienti con infarto miocardico pregresso 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 allo 0,02% nei pazienti trattati con 20 mg/die. La metà circa di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza della miopatia durante ogni anno di trattamento successivo è stata dello 0,1% circa (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopatia è maggiore nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto ad altre terapie a base di statine con un'efficacia analoga nella riduzione di LDL-C. Pertanto, la dose da 80 mg di simvastatina deve essere utilizzata solo in pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicanze cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi del trattamento a dosi più basse, e quando si prevede che i benefici superino i potenziali rischi. Nei pazienti che assumono simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente interagente, deve essere utilizzata una dose inferiore di simvastatina o un regime alternativo a base di statine con un potenziale di interazioni farmaco-farmaco più basso (vedere di seguito "Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni tra prodotti medicinali" e paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

In uno studio clinico in cui i pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die (follow-up mediano di 3,9 anni), l'incidenza di miopatia era approssimativamente dello 0,05% per i pazienti non cinesi (n = 7367) rispetto a 0,24% per i pazienti cinesi (n = 5468). Nonostante l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, si deve usare cautela quando si prescrive la simvastatina ai pazienti asiatici e si deve necessariamente utilizzare la dose più bassa.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La ridotta funzione delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina e aumentare il rischio di miopatia e rabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi come risultato dell'inibizione da parte di farmaci interagenti (ad esempio ciclosporina) o in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T> C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T> C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, hanno una maggiore esposizione sistemica alla simvastatina e un aumentato rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlata a simvastatina ad alte dosi (80 mg) è generalmente di circa l'1%, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori di alleli C omozigoti (anche chiamati CC) trattati con 80 mg hanno un rischio di miopatia del 15% entro un anno, mentre il rischio nei portatori di alleli C eterozigoti (CT) è dell'1,5%. Il rischio corrispondente è dello 0,3% nei pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C deve essere considerata come parte della valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti, e dosi elevate devono essere evitate in coloro che sono portatori del genotipo CC. Tuttavia, la conferma di assenza di questo gene mediante genotipizzazione non esclude che possa comunque verificarsi la miopatia.

Misurazione della creatininasasi

La creatininasasi (CK) non deve essere misurata dopo uno strenuo esercizio fisico o in presenza di

altre cause alternative plausibili di aumento della CK, poiché ciò renderebbe difficile l'interpretazione dei valori. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte l'ULN), devono essere rimisurati entro i 5-7 giorni successivi 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 nei pazienti con fattori predisponenti per la rhabdmiolisi. Nelle situazioni seguenti, al fine di stabilire un valore basale di riferimento, il livello di CK deve essere misurato prima di iniziare il trattamento:

- Anziani (età \geq 65 anni).
- Donne.
- compromissione renale.
- Ipotiroidismo non controllato.
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari.
- Storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o un fibrato.
- Abuso di alcol.

In queste situazioni, il rischio di trattamento deve essere preso in considerazione in relazione al possibile beneficio e si raccomanda il monitoraggio clinico. Nel caso in cui il paziente abbia precedentemente sofferto di disturbi muscolari a seguito dell'uso di fibrati o statine, l'eventuale trattamento con un altro farmaco della stessa classe deve essere intrapreso con cautela. Se i livelli della CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte l'ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

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 livelli, in assenza di strenuo esercizio fisico, appaiono significativamente elevati (> 5 x ULN), il trattamento deve essere interrotto. Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano, anche se i livelli della CK sono < 5 x ULN, occorre prendere in considerazione la sospensione della terapia. Se, per qualsiasi altra ragione, si sospetta miopatia, il trattamento deve essere interrotto.

Vi sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale persistente ed elevata creatininchinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine (vedere paragrafo 4.8).

Se i sintomi si risolvono e i livelli della CK tornano alla normalità, può essere presa in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa alla dose minima e con un attento monitoraggio.

Un maggiore tasso di miopatia è stato osservato nei pazienti che hanno effettuato la titolazione della dose fino a 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Le misurazioni periodiche della CK sono consigliate in quanto possono essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non è garantito che tale monitoraggio riesca a prevenire la miopatia.

La terapia con la simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi chirurgici elettivi importanti e in caso di comparsa di altre condizioni mediche o chirurgiche ad alto rischio.

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

Il rischio di miopatia e rhabdmiolisi aumenta significativamente con l'uso concomitante di simvastatina e potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV [ad es.,

nelfinavir], boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat), come pure di gemfibrozil, ciclosporina e danazolo. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con alcune dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Per i pazienti con HoFH, questo rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide e simvastatina.

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

Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (sostanze che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) è inevitabile, la terapia con la simvastatina deve essere sospesa (e deve essere preso in considerazione l'uso di una statina alternativa) durante il corso di tali trattamenti. Inoltre, è richiesta cautela nella combinazione di simvastatina con alcuni inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil e diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di simvastatina e succo di pompelmo deve essere evitata.

L'uso di simvastatina con gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi, la dose di simvastatina non deve superare 10 mg al giorno nei pazienti che assumono simvastatina con altri fibrati, ad eccezione del fenofibrato. (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.

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.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato. In pazienti con HoFH, l'uso concomitante di simvastatina a dosi maggiori di 40 mg al giorno e lomitapide deve essere evitato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

I pazienti che assumono altri medicinali classificati come aventi un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 in concomitanza con simvastatina, in particolare con dosi più elevate di simvastatina, possono avere un aumentato rischio di miopatia. Quando co-somministrando simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (sostanze che aumentano l'AUC di circa 2-5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose di simvastatina. Per alcuni inibitori moderati del CYP3A4, ad es. diltiazem, si raccomanda una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso della Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). La somministrazione concomitante di prodotti che sono inibitori di BCRP (ad es. elbasvir e grazoprevir) può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e ad un aumentato rischio di miopatia; pertanto, un aggiustamento della dose di simvastatina deve essere considerato in base alla dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata; tuttavia, **la dose di simvastatina non deve superare 20 mg al giorno in pazienti che assumono trattamenti concomitanti con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir** (vedere paragrafo 4.5).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla somministrazione concomitante di inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e dosi ipolipemizzanti di niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati in monoterapia.

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che coinvolgeva pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare e con livelli di LDL-C ben controllati da 40 mg/die di simvastatina con o senza ezetimibe 10 mg, non vi era alcun beneficio incrementale sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di niacina (acido nicotinico), a dosi ipolipemizzanti (>1 g/die). Pertanto, i medici che pensano ad una terapia combinata con simvastatina e niacina (acido nicotinico) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i potenziali benefici e rischi e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno e sintomo di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza, in particolare durante i primi mesi di terapia e quando la dose di entrambi i medicinali è aumentata.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia era approssimativamente dello 0,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg rispetto all'1,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg in co-somministrazione con acido nicotinico/laropiprant 2000 mg/40 mg a rilascio modificato.

Nonostante l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse cinese, poiché l'incidenza della miopatia è risultata più elevata in pazienti cinesi rispetto ai pazienti di altra etnia, la co-somministrazione di simvastatina con dosi ipolipemizzanti di niacina (acido nicotinico) (>1 g/die) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlato alla niacina. Sebbene l'acipimox non sia stato studiato, il rischio di effetti tossici a livello muscolare potrebbe essere simile a quello riportato per la niacina.

Daptomicina

Sono stati riportati casi di miopatia e/o rabdomiolisi con inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina) somministrati in concomitanza con daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori dell'HMG-CoA reduttasi con daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia e/o rabdomiolisi se somministrati da soli. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea della simvastatina nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare le informazioni riguardo la prescrizione della daptomicina per ottenere ulteriori informazioni su questa potenziale interazione con inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio. (Vedi sezione 4.5.)

Effetti a livello epatico

In alcuni 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 all'interruzione del trattamento con la simvastatina, i livelli di transaminasi di questi pazienti si assestavano lentamente sui valori pre-trattamento.

Si raccomanda di eseguire test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e anche successivamente, qualora sia clinicamente indicato. I pazienti che hanno effettuato la titolazione della dose a 80 mg devono essere sottoposti a un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo la

titolazione alla dose di 80 mg e in seguito con cadenza periodica (ad es. ogni 6 mesi) 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 maggiore frequenza. Se i livelli di transaminasi mostrano un percorso di progressione e in particolare, se superano la soglia di 3 x ULN e assumono carattere di persistenza, il trattamento con la simvastatina deve essere interrotto. Si noti che l'ALT può derivare dal muscolo, pertanto l'aumento di ALT con CK può indicare miopatia (vedere sopra Miopatia / Rabdomiolisi).

Vi sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, inclusa la simvastatina. Se si verificano gravi danni epatici con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con simvastatina, interrompere immediatamente la terapia. Se non si trova un'etiologia alternativa, non riavviare il trattamento con simvastatina.

Il prodotto medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano quantità considerevoli di alcool.

Come per altri agenti ipolipemizzanti, a seguito della terapia con simvastatina sono stati riportati moderati (<3 x ULN) incrementi delle transaminasi sieriche. Queste alterazioni sono comparse poco dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e l'interruzione del trattamento non è stata necessaria.

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>30kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico, in accordo con le linee guida nazionali.

Pneumopatia interstiziale

Casi eccezionali di pneumopatia interstiziale sono stati segnalati con alcune statine, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere 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 pneumopatia interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di esperienze avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con il placebo. **In questa popolazione, non sono state studiate dosi superiori a 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 la simvastatina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 48 settimane e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni e neppure nei bambini in età prepuberale e nelle ragazze in pre-menarca.

Eccipienti

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Meccanismi multipli possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori della HMG Co-A reduttasi. Medicinali o prodotti a base di erbe che inibiscono determinati enzimi (ad es. CYP3A4) e/o vie di trasporto (ad es. OATP1B) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono comportare un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i medicinali utilizzati in concomitanza per ottenere ulteriori informazioni circa il loro potenziale di interazione con simvastatina e/o il potenziale di alterazioni di enzimi o trasportatori, nonché i possibili aggiustamenti di dose e regimi terapeutici.

Gli studi d'interazione sono stati condotti soltanto negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Interazioni con medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopatia quando somministrati da soli
Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, aumenta durante la somministrazione concomitante di fibrati. Vi è inoltre un'interazione farmacocinetica con il gemfibrozil risultante in 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 somministrazione concomitante di simvastatina e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni per la prescrizione di agenti con possibili effetti di interazione sono riassunte nella tabella seguente (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, es., Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Controindicati con la simvastatina.

Interazioni tra farmaci associate a incremento del rischio di miopatia/rabdomiolisi	
Sostanze interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg di simvastatina al giorno.
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina.
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per i pazienti asiatici non è raccomandata consimvastatina.
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare 20 mg di simvastatina al giorno.
Lomitapide	Per i pazienti con HoFH, non superare la dose di 40 mg di simvastatina al giorno.
Daptomicina	Si deve considerare la sospensione temporanea della simvastatina nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
Succo di pompelmo	Evitare l'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina.

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono gli inibitori del CYP3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. Potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando la concentrazione dell'attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma durante la terapia con simvastatina. Questi inibitori comprendono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha indotto un aumento dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita beta-idrossiacido attivo) superiore a 10 volte. La telitromicina ha indotto un aumento dell'esposizione alla simvastatina acida pari a 11 volte.

La combinazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata, così come gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (sostanze che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) è inevitabile, la terapia con la simvastatina deve essere sospesa (e considerato l'uso di una statina alternativa) durante il corso di tali trattamenti. Si richiede cautela nella combinazione di simvastatina con altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil e diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di ciclosporina, con simvastatina; pertanto, l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo

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

Gemfibrozil

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

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa la 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.**

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta a seguito della co-somministrazione di amiodarone con 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.

Calcio-antagonisti

- **Verapamil**

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi 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 con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, in parte, presumibilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare 20 mg al giorno in pazienti trattati contemporaneamente con verapamil.

- **Diltiazem**

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta in seguito alla somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento concomitante con diltiazem.

- **Amlodipina**

I pazienti in terapia con amlodipina e trattati contemporaneamente con simvastatina presentano un rischio più elevato di miopatia. 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 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento concomitante con amlodipina.

Lomitapide

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può essere aumentato con la somministrazione concomitante di lomitapide e simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, nei pazienti con HoFH, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg al giorno in pazienti che assumono medicinali concomitanti con lomitapide.

Inibitori moderati di CYP3A4

I pazienti che assumono altri medicinali classificati come aventi un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 in concomitanza con simvastatina, in particolare con dosi elevate di simvastatina, possono

presentare un aumentato rischio di miopatia (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1

La simvastatina acida è un substrato della proteina di trasporto OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali che sono inibitori della proteina di trasporto OATP1B1 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

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

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla co-somministrazione di simvastatina e dosi ipolipemizzanti di niacina (acido nicotinico) (≥ 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, e della C_{max} relativa alle concentrazioni plasmatiche della simvastatina acida.

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

Colchicina

Sono stati riportati casi di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con compromissione renale. Nei pazienti di questo tipo che assumono tale combinazione, si consiglia un attento monitoraggio clinico.

Daptomicina

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

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore di CYP3A4, i pazienti sottoposti a terapia con rifampicina a lungo termine (ad es., trattamento della tubercolosi) possono incorrere in 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 medicinali

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

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno su volontari sani e l'altro su pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha causato un modesto potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, riferito come International Normalized Ratio (INR) è aumentato rispettivamente da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 negli studi sui volontari e sui pazienti. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e, nel corso delle prime fasi della terapia, con frequenza sufficiente ad 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 interrotta, 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).

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute segnalazioni rare di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a simvastatina o a un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento 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 dei pazienti trattati con simvastatina o altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento con simvastatina nelle madri può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, abitualmente, l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, la simvastatina non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettano uno stato di gravidanza. Il trattamento con la simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Poiché molti medicinali vengono escreti nel latte materno e sussistono potenziali rischi di reazioni avverse serie, le donne che assumono la simvastatina devono sospendere l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati di studi clinici sugli effetti della simvastatina sulla fertilità umana. La simvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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. Tuttavia, per quel che riguarda la guida di veicoli o l'uso di macchinari, bisogna considerare che in esperienze post-marketing è stata raramente riportata la presenza di 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 a una valutazione dei 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 mialgia ed 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 di eventi osservati con la simvastatina sono stati inferiori o simili a quelli riportati col placebo in questi studi,

con segnalazioni spontanee ragionevolmente simili 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 i pazienti trattati con simvastatina 40 mg e i pazienti trattati con placebo per i 5 anni, in media, dello studio. Le percentuali di interruzione del trattamento per effetti collaterali sono risultate comparabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg e 5,1% nei pazienti trattati con il placebo). L'incidenza della miopatia è stata <0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Altri livelli di transaminasi (>3 x ULN confermati da test ripetuti) si sono osservati nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg contro lo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con il placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate in base a quanto segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: *anafilassi*

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia

Frequenza non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica

Molto raro: disturbi della memoria

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata, compromissione della vista

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Raro: epatite/ittero

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia

Molto raro: eruzioni lichenoidi da farmaci

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.

* In uno studio clinico, la miopatia è insorta comunemente nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20 mg/die (rispettivamente 1,0% contro 0,02%) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Molto raro: rottura muscolare

Non nota: tendinopatia, a volte complicata da rottura, miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere la sezione 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Frequenza non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: astenia

Raramente è stata segnalata un'apparente sindrome di ipersensibilità, che comprendeva alcuni dei 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 amminotransferasi, aspartato amminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), fosfatasi alcalina elevata, aumento dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti dei livelli di HbA1c e di glucosio sierico a digiuno sono stati riportati con l'uso di statine, inclusa la simvastatina.

Sono stati segnalati rari casi post-marketing di deterioramento cognitivo (ad es. perdita di memoria, dimenticanza, amnesia, alterazione della memoria, confusione) associati all'uso di statine, inclusa la simvastatina. Le segnalazioni sono generalmente non gravi e reversibili con la sospensione delle statine, con tempi variabili di insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e risoluzione dei sintomi (media di 3 settimane).

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- Disturbi del sonno, inclusi incubi
- Disfunzione sessuale
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- 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

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi.
Codice ATC: C10AA01

Meccanismo di azione 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 CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, uno step precoce e limitante la velocità della biosintesi del colesterolo.

È stato 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 dai recettori LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto ipocolesterolemico della simvastatina coinvolge sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore 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 TG plasmatici. Come risultato di questi cambiamenti, i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL e tra C-LDL e C-HDL vengono ridotti.

Efficacia e sicurezza clinica

Alto rischio di Cardiopatia Coronarica o Cardiopatia Coronarica Esistente

Nello studio per la protezione del cuore (Heart Protection Study, HPS), gli effetti della terapia con la 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 40 mg/die e 10.267 pazienti con il placebo per una durata media di 5 anni. Al momento dell'inclusione nello studio, 6793 pazienti (33%) presentavano livelli basali di C-LDL inferiori a 116 mg/dL; 5063 pazienti (25%) avevano livelli tra 116 mg/dL e 135 mg/dL e 8680 pazienti (42%) presentavano livelli maggiori di 135 mg/dL.

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die confrontato con il placebo ha ridotto significativamente il rischio di mortalità per qualsiasi causa (1328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina contro 1507 [14,7%] per i pazienti che hanno ricevuto il placebo; $p = 0,0003$), grazie a 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 endpoint composito che includeva infarto miocardico non fatale o decesso per cardiopatia coronarica) del 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il ricorso a procedure coronariche rivascularizzanti (compreso l'innesto di bypass arteriocoronarico o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e la necessità di procedure di rivascularizzazione periferica e di altre procedure di rivascularizzazione non coronariche rispettivamente del 30% ($p < 0,0001$) e 16% ($p = 0,006$). La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$), attribuibile a una riduzione del 30% dell'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 rivascularizzazione 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 (Scandinavian Simvastatin Survival Study,

4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato in 4444 pazienti con cardiopatia coronarica 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 sono stati trattati con dieta, cure standard e simvastatina 20-40 mg/die (n=2221) o placebo (n=2223) per una durata di tempo mediana 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 cardiopatia coronarica 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 cardiopatia coronarica più infarto miocardico non fatale e silente, verificato 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 differenza statisticamente significativa tra i gruppi nella mortalità non cardiovascolare.

Lo studio sull'efficacia di ulteriori riduzioni di colesterolo e omocisteina (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) su eventi vascolari maggiori (definiti come cardiopatia coronarica fatale, infarto miocardico non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus fatale o non fatale e procedura di rivascolarizzazione periferica) su 12.064 pazienti con pregresso infarto miocardico. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di incidenza degli eventi vascolari maggiori: simvastatina 20 mg (n = 1553; 25,7%) contro simvastatina 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR: da 0,94 a 0,95%; CI: da 0,88 a 1,01. La differenza assoluta relativamente al colesterolo LDL tra i due gruppi nel corso dello studio era di $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. I profili di sicurezza erano simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza della miopatia che era dell'1,0% circa nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% nei pazienti trattati con 20 mg. La metà circa di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza della miopatia durante ogni anno di trattamento successivo era dello 0,1% circa.

Ipercolesterolemia Primaria e Iperlipidemia Combinata

Gli studi sull'efficacia e la sicurezza della simvastatina in dosi di 10, 20, 40 e 80 mg al giorno in pazienti con ipercolesterolemia hanno evidenziato riduzioni medie di C-LDL rispettivamente del 30, 38, 41 e 47%. Negli 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%).

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi in stadio di Tanner II e superiore, e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età (età media di 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o con placebo per 24 settimane (studio base). Il criterio di inclusione nello studio richiedeva un livello di C-LDL al basale compreso tra 160 e 400 mg/dl e almeno un genitore con un livello di C-LDL >189 mg/dl. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) è stato 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e successivamente 40 mg. In uno studio di estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per continuare la terapia e 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 a quelli osservati nello studio base. Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo di trattamento con simvastatina 40 mg è stato ottenuto il valore medio di C-LDL di 124,9 mg/dl (range: 64,0-289,0 mg/dl) rispetto a 207,8 mg/dl (range: 128,0-334,0 mg/dl) ottenuto nel gruppo del placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con aumenti di dosaggio da 10, 20 fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto i livelli medi di C-LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal basale), di Apo B del 32,4% (placebo: 0,5%) e i livelli mediani dei

TG del 7,9% (placebo: 3,2%) ed ha aumentato i livelli medi di C-HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%). Nei bambini con heFH non sono noti i benefici a lungo termine della simvastatina sugli eventi cardiovascolari.

Nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 40 mg al giorno. 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 facilmente 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 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 ben assorbita e viene sottoposta a un estensivo processo di estrazione di primo passaggio a livello epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5% della dose.

La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcuna accumulazione del farmaco dopo somministrazioni multiple.

Distribuzione

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

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e 4 altri metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine e il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco assorbiti escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo un'iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.

La simvastatina viene trasportata attivamente negli epatociti dal trasportatore OATP1B1.

La simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso BCRP.

Popolazioni speciali

Polimorfismo SLCO1B1

I portatori dell'allele c.521T> C del gene SLCO1B1 hanno una ridotta attività di OATP1B1. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120% nei

portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto ai pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo di SLCO1B1 vi è il rischio di aumento dell'esposizione a simvastatina, che può portare ad un aumentato rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenicità 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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mg:	10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, e 100 compresse - Confezione ospedaliera 50x1 compresse in blister di PVC/PE/PVDC/Al di colore bianco opaco in scatola di cartone.
10 mg:	10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, e 100 compresse - Confezione ospedaliera 50x1 compresse in blister di PVC/PE/PVDC/Al di colore bianco opaco in scatola di cartone.
20 mg:	10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, e 100 compresse - Confezione ospedaliera 50x1 compresse in blister di PVC/PE/PVDC/Al di colore bianco opaco in scatola di cartone.
40 mg:	10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, e 100 compresse - Confezione ospedaliera 50x1 compresse in blister di PVC/PE/PVDC/Al di colore bianco opaco in scatola di cartone.
80 mg:	10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, e 100 compresse - Confezione ospedaliera 50x1 compresse in blister di PVC/PE/PVDC/Al di colore bianco opaco in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041581012 – “5 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581024 – “5 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581036 – “5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581048 – “5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581051 – “5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581063 – “5 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581075 – “5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581087 – “5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581099 – “5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581101 – “5 mg compresse rivestite con film” 50 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
Confezione ospedaliera

041581113 – “10 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581125 – “10 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581137 – “10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581149 – “10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581152 – “10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581164 – “10 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581176 – “10 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581188 – “10 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581190 – “10 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581202 – “10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581214 – “10 mg compresse rivestite con film” 50 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
Confezione ospedaliera

041581226 – “20 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

041581238 – “20 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581240 – “20 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581253 – “20 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581265 – “20 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581277 – “20 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581289 – “20 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581291 – “20 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581303 – “20 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581315 – “20 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581327 – “20 mg compresse rivestite con film” 50 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
Confezione ospedaliera

041581339 – “40 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581341 – “40 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581354 – “40 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581366 – “40 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581378 – “40 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581380 – “40 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581392 – “40 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581404 – “40 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581416 – “40 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581428 – “40 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581430 – “40 mg compresse rivestite con film” 50 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
Confezione ospedaliera

041581442 – “80 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581455 – “80 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581467 – “80 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581479 – “80 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581481 – “80 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581493 – “80 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581505 – “80 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581517 – “80 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581529 – “80 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
041581531 – “80 mg compresse rivestite con film” 50 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
Confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 aprile 2013

Data del rinnovo più recente: 31 dicembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO