

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIMVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film.
SIMVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse rivestite con film.
SIMVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di simvastatina.
Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina.
Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina.

Eccipienti con effetti noti:

Quantità di lattosio:

SIMVASTATINA DOC Generici 10 mg contiene 65.7 mg di lattosio monoidrato per compressa.
SIMVASTATINA DOC Generici 20 mg contiene 131.5 mg di lattosio monoidrato per compressa.
SIMVASTATINA DOC Generici 40 mg contiene 292.9 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

SIMVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse sono ovali, biconvesse, rivestite con film, color arancio-chiaro e incise su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

SIMVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse sono ovali, biconvesse, rivestite con film e colore marrone chiaro.

SIMVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse sono ovali, biconvesse, rivestite con film e color rosso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento della 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 della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) 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 il paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, devono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con simvastatina. Il dosaggio iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrato in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria una ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45 %) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio raccomandato è simvastatina 40 mg/die alla sera o 80 mg/die in tre dosi divise di 20 mg, 20 mg, e una dose alla sera di 40 mg. In questi pazienti simvastatina deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

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.

Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazol, gemfibrozil o altri fibrati (eccetto il fenofibrato) in concomitanza a simvastatina, il dosaggio di simvastatina non deve

superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone o verapamil in concomitanza a simvastatina, il dosaggio di simvastatina non deve superare i 20 mg/die. In pazienti che assumono diltiazem o amlodipina in concomitanza a simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg/die (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Dosaggio nell'insufficienza renale

Non sono necessarie modificazioni del dosaggio in 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

In bambini e adolescenti (maschi al secondo stadio Tanner e superiore e femmine dopo almeno un anno dal menarca, tra 10 e 17 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, alla sera. Bambini e adolescenti devono essere messi a dieta standard ipocolesterolemizzante prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve essere continuata durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo di dose raccomandato è 10-40 mg/giorno; la dose massima raccomandata è di 40 mg/giorno. Le dosi devono essere individualizzate in funzione dell'obiettivo terapeutico, come consigliato dalle raccomandazioni nel trattamento pediatrico (vedere paragrafo 4.4).

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

L'esperienza nell'uso di simvastatina in bambini in età prepubere è limitata.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore muscolare, dolorabilità o debolezza

associati ad innalzamenti dei livelli della creatin-chinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma. La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e si sono molto raramente verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi nel plasma.

Come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. In un database di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, dei quali 24.747 pazienti (circa il 60%) 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% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi i pazienti sono stati attentamente monitorati e sono stati esclusi alcuni medicinali in grado di provocare interazioni.

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

Misurazione dei livelli di creatin-chinasi

I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per conferma dei risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano il dosaggio della stessa, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza non spiegabili.

Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

- Anziani
- Sesso femminile
- Compromissione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcol.

Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto

al possibile beneficio, e si raccomanda lo stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato od una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte i limiti superiori della norma), non deve essere iniziato il trattamento.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore, debolezza o crampi muscolari senza causa apparente, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte i limiti superiori della norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Si deve considerare l'interruzione del trattamento, inoltre, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultano inferiori a 5 volte i limiti superiori della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

Solo se la sintomatologia regredisce ed i livelli di CK tornano alla normalità, si può prendere in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa al più basso dosaggio e sotto stretto monitoraggio.

In pazienti in cui il dosaggio è stato aggiustato a 80 mg è stato riscontrato un più alto tasso d'incidenza di miopatia. Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente poiché essi potrebbero essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna certezza che tale monitoraggio possa prevenire la miopatia.

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

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

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio è aumentato dall'uso concomitante di diltiazem o amlodipina e simvastatina 80 mg (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, compresa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla contemporanea somministrazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5).

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitato, la

terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

Il dosaggio di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, danazol o gemfibrozil. L'uso in associazione di simvastatina con gemfibrozil deve essere evitato a meno che i benefici non siano verosimilmente superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici dell'uso di simvastatina 10 mg/die in associazione con altri fibrati (eccetto il fenofibrato), ciclosporina o danazol devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi potenziali di queste associazioni (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5).

Si deve agire con cautela quando il fenofibrato viene prescritto con la simvastatina, in quanto entrambi i farmaci possono causare miopatia se somministrati da soli.

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

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

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

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

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

Se la combinazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina dovrebbero essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5). Può essere presa in considerazione la temporanea sospensione del trattamento con simvastatina.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina e accrescere il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, hanno un'augmentata esposizione sistemica alla simvastatina e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato ad un alto dosaggio (80 mg) di simvastatina è di circa l'1% in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele omozigote C (chiamato anche CC) trattati con 80 mg di simvastatina hanno un rischio del 15% di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è dell'1,5%. Il rischio relativo è 0,3% nei pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per verificare la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione rischio-beneficio- prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti e le alte dosi, in quelli in cui si riscontra il genotipo CC, dovrebbero essere evitate. Tuttavia, l'assenza di questo gene al momento della genotipizzazione non esclude che la miopatia possa svilupparsi.

Diabete mellito

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

I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a > 3 x LSN). Quando in questi pazienti il farmaco è stato interrotto o sospeso, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di eseguire in tutti i pazienti gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (per es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta a quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, ed in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a tre volte il limite massimo della norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa.

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

Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati (inferiori a 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito di

trattamento con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio del trattamento con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine, compresa simvastatina, sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale, specialmente a seguito di terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento delle condizioni generali (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una patologia polmonare interstiziale, si deve interrompere la terapia con statina.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina in pazienti tra 10 e 17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato su adolescenti maschi al secondo stadio Tanner e superiore e femmine dopo almeno un anno dal menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno mostrato un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori a 40 mg. In questo studio controllato limitato non si è evidenziato nessun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti maschi o femmine o nessun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle femmine (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Le adolescenti di sesso femminile devono essere indirizzate ad un appropriato metodo contraccettivo durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). L'efficacia e la sicurezza non sono state studiate in pazienti di età inferiore a 18 anni per periodi superiori a 48 settimane e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale rimangono ignoti. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni di età, né in bambini in età prepubere e in bambine prima del menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati. In aggiunta, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto "Interazioni farmacocinetiche" e paragrafi 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza 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 con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni per la prescrizione per le sostanze che possono provocare interazioni sono riassunte nella tabella sottostante (ulteriori dettagli sono forniti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4)

Interazioni tra medicinali associate ad un aumentato rischio di miopatia/rabdomiolisi

Sostanze che possono provocare interazioni	Raccomandazioni per la prescrizione
Inibitori potenti del CYP3A4: Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori delle proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) Nefazodone	Controindicati con simvastatina
Gemfibrozil	Evitare ma se necessario non superare la dose di 10 mg di simvastatina al giorno
Ciclosporina Danazol Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare la dose di 10 mg di simvastatina al giorno
Amiodarone Verapamil	Non superare la dose di 20 mg di simvastatina al giorno
Diltiazem Amlodipina	Non superare la dose di 40 mg di simvastatina al giorno
Acido fusidico	I pazienti devono essere strettamente monitorati. Può essere presa in considerazione la temporanea sospensione del trattamento con simvastatina.
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume simvastatina.

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono inibitori del CYP3A4

Simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio 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 simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina in particolare con dosaggi più alti di simvastatina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 10 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con ciclosporina. Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazol

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta a seguito della somministrazione concomitante di danazol con le 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 i paragrafi 4.2 e 4.4).

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con i dosaggi più elevati 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 essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amiodarone, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

Calcio-antagonisti

- Verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo a un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rabdomiolisi.

- Diltiazem

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere il paragrafo 4.4).

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

- Amlodipina

I pazienti in terapia concomitante con amlodipina e simvastatina 80 mg hanno un aumentato rischio di miopatia. Il rischio di miopatia in pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dalla somministrazione concomitante di amlodipina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione al metabolita acido.

Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 40 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amlodipina, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

Niacina (acido nicotinic)

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

Acido fusidico

Il rischio di miopatia può essere aumentato dalla somministrazione contemporanea di acido fusidico e statine, inclusa simvastatina. Casi isolati di rabdomiolisi sono stati riscontrati con simvastatina. Può essere presa in considerazione la temporanea sospensione del trattamento con simvastatina. Se risulta necessario, i pazienti trattati con

acido fusidico e simvastatina dovrebbero essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo ad un aumento di 7 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata.

Colchicina

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

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti in terapia a lungo termine con rifampicina (ad esempio nel trattamento della tubercolosi) possono riscontrare una riduzione dell'efficacia di simvastatina. In uno studio farmacocinetico su volontari normali, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC) per simvastatina acida risultava ridotta del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali

La simvastatina non esercita un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Perciò non ci si aspettano effetti di simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche di sostanze metabolizzate dal 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 avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. 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 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 il dosaggio di simvastatina viene modificato o interrotto 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 ed allattamento

Gravidanza

Simvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere il 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 prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre alla simvastatina o ad 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 nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con simvastatina od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina 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 con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, simvastatina non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con 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 paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e poiché possono verificarsi reazioni avverse serie, le donne che assumono simvastatina non devono allattare (vedere il paragrafo 4.3).

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

Simvastatina ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiro durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: molto comune (> 1/10), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1000$, < 1/100), raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), molto raro (< 1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: compromissione della memoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: malattia polmonare interstiziale (vedere il 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), rhabdmiolisi (con o senza insufficienza renale acuta) (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari.

Non nota: tendinopatia, a volte complicata da rottura.

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: astenia.

E' stata segnalata raramente un'apparente sindrome da ipersensibilità che ha incluso alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della VES, artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Esami diagnostici

Raro: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumento della fosfatasi alcalina, aumento nei livelli sierici di CK (vedere paragrafo 4.4)

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con simvastatina:

- disturbi del sonno compresi incubi
- perdita della memoria
- disfunzione sessuale
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio a 48 settimane su bambini e adolescenti (maschi al secondo stadio Tanner e superiore e femmine dopo almeno un anno dal menarca) di 10-17 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina era generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale rimangono ignoti. Non sono attualmente disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi sono stati segnalati un numero limitato di casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze. Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In questo caso

devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzata principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL di simvastatina può coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo dell'C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre simvastatina aumenta moderatamente l'C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di queste alterazioni i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL e C-LDL e C-HDL sono ridotti.

Alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD) cardiopatia coronarica esistente

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

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), a causa di una riduzione del 18 % del tasso di decesso coronarico (587 [5,7 %] vs 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; riduzione dell' 1,2 % del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un end point composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi i by-pass coronarici o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di

rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con la simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale al basale di 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2221$) o placebo ($n = 2223$) per una durata mediana di 5.4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto 3,3%). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34 %. Inoltre la simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statistica significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

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

In uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, 175 pazienti (99 maschi al secondo stadio Tanner e superiore e 76 femmine dopo almeno un anno dal menarca), di 10-17 anni di età (età media 14,1 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati a simvastatina o placebo per 24 settimane (studio di base). L'inclusione nello studio richiedeva un livello di base di LDL-C colesterolo tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con livello di LDL-C > 189 mg/dL. La dose di simvastatina (una volta al giorno, alla sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg da allora in poi. In un'estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per proseguire la terapia e hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.

La simvastatina ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di LDL-C, TG e Apo B. I risultati dell'estensione a 48 settimane erano comparabili a quelli osservati nello studio di base.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (a dosi crescenti da 10 a 20 e fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto la concentrazione media di LDL-C del 36,8% (placebo: incremento dell'1,1% rispetto al basale), Apo B del 32,4% (placebo: 0.5%), la mediana dei livelli di TG del 7.9% (placebo: 3.2%) ed ha aumentato la media dei livelli di HDL-C dell'8.3% (placebo: 3.6%).

I benefici a lungo termine della simvastatina sugli eventi cardiovascolari in bambini affetti da heFH non sono noti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi giornaliere superiori a 40 mg non sono state studiate nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nell'infanzia per la riduzione di morbilità e mortalità in età adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo prontamente idrolizzato in vivo nella forma beta-idrossiacida corrispondente, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi ha luogo principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi a livello del 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 ad un estensivo processo di estrazione primaria 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 dosaggio multiplo.

Distribuzione

Simvastatina ed il suo metabolita attivo sono legate alle proteine in misura superiore al 95%.

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (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 ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita 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 è attivamente trasportata negli epatociti tramite il carrier OATP1B1.

Popolazioni speciali

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, simvastatina acida, è del 120% nei portatori eterozigoti per l'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 polimorfismo SLCO1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi animali convenzionali su farmacodinamica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità e carcinogenicità, non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina (E460)
amido pregelatinizzato
butilidrossianisolo (E320)
acido ascorbico (E300)
acido citrico (E330)
silice colloidale anidra (E551)
talco (E553b)
magnesio stearato (E470b)

Rivestimento con film:

ipromellosa (E464)
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido giallo (E172)
trietilcitrate (E1505)
titanio biossido (E171)
talco (E553b)
povidone (E1201).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Al in scatole da 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 250 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano

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

037340015 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
037340027 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
037340256 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
037340039 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
037340041 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
037340054 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

037340066 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340078 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340080 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340092 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340104 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340268 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340116 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340128 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340130 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340142 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340155 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340167 "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340179 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340181 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340270 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340193 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340205 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340217 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340229 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340231 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL
037340243 "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: Aprile 2007

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco