

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIMVASTATINA SANDOZ 10 mg compresse rivestite con film

SIMVASTATINA SANDOZ 20 mg compresse rivestite con film

SIMVASTATINA SANDOZ 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di simvastatina.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film 90,4 mg di lattosio (come monoidrato)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di simvastatina.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film 58,2 mg di lattosio (come monoidrato)

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di simvastatina.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film 116,4 mg di lattosio (come monoidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

10 mg: Compressa rivestita, di colore rosa pallido, di forma ovale, incisa, convessa, con la sigla "SIM 10" su un lato.

20 mg: Compressa rivestita, di color arancione, di forma ovale, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati e con la sigla "20" su un lato.

40 mg: Compressa rivestita, di color rosso-marrone, di forma ovale, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati e con la sigla "40" su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote) in aggiunta alla dieta e ad 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 adiuvante 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 della dose è di 5-80 mg/die di simvastatina assunti per via orale, in dose singola la sera. Gli aggiustamenti posologici, se richiesti, devono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane, sino a 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 non hanno raggiunto i loro obiettivi di trattamento con dosaggi inferiori e quando ci si aspetta che i benefici attesi superino i potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo e deve continuare questa dieta anche 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 la terapia con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti posologici, se necessari, devono essere eseguiti come specificato precedentemente.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, la dose iniziale raccomandata di simvastatina è di 40 mg/die alla sera. In questi pazienti simvastatina va utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi), 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 40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Prevenzione cardiovascolare

La dose 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 in concomitanza alla dieta e all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti posologici, se necessari, devono essere eseguiti come specificato precedentemente.

Terapia concomitante

Simvastatina è efficace sia in monoterapia, sia in associazione ai sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire più di 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

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

Insufficienza Renale

Non sono necessarie modificazioni posologiche nei pazienti con danno renale moderato.

Nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), dosi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutati e, se ritenuto necessario, somministrati con cautela.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Per i bambini e gli adolescenti (maschi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno, 10-17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale abituale raccomandata è 10 mg una volta al giorno, alla sera. I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta ipocolesterolemica standard prima di iniziare il trattamento con simvastatina; tale dieta deve essere continuata durante il trattamento con simvastatina.

Il range di dosaggio raccomandato è 10-40 mg/die, la dose massima raccomandata è 40 mg/die. Le dosi devono essere personalizzate in base allo scopo della terapia, come indicato dalle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti devono essere effettuati a intervalli di 4 settimane o più.

L'esperienza con simvastatina nei bambini in età pre-puberale è limitata.

Modo di somministrazione

Simvastatina Sandoz va somministrato per via orale. Simvastatina Sandoz può essere somministrato come dose singola alla sera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a 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 il paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) (quali itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori dell'HIV-proteasi (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- In pazienti con IF omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi >40 mg di simvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopatia/rabdomiolisi

Simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolare associate a innalzamenti dei livelli della creatin-chinasi (CK) di oltre dieci volte il limite superiore della norma (ULN). La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, molto raramente con esiti fatali. Il rischio di miopatia è incrementato in caso di livelli elevati di attività inibitoria dell'HMG-CoA reduttasi nel plasma (cioè livelli plasmatici elevati di simvastatina e di acido simvastatinico), che possono essere dovuti, in parte, all'interazione di medicinali che interferiscono con il metabolismo della simvastatina e/o le vie del trasportatore (vedere paragrafo 4.5).

Come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi risulta collegato al dosaggio. In studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, 24.747 (circa il 60%) dei quali sono stati arruolati in studi con follow up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi i pazienti sono stati attentamente monitorati e sono stati esclusi alcuni prodotti medicinali interagenti.

In uno studio clinico in cui sono stati trattati pazienti con storia di infarto miocardico con simvastatina 80 mg al giorno (follow-up medio 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata di circa 1,0% rispetto al 0,02% nei pazienti trattati con 20 mg al giorno. Circa la metà di questi casi di miopatia si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante i successivi anni di trattamento è stata dello 0,1% circa (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopatia è maggiore nei pazienti trattati con 80 mg di simvastatina rispetto ad altre terapie a base di statine con effetto simile di abbassamento LDL-C. Pertanto una dose di 80 mg di simvastatina deve essere utilizzata solo in pazienti con grave ipercolesterolemia ed elevato rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno ottenuto risultati con trattamenti a dosaggi più bassi e quando si prevede che i benefici superino i potenziali rischi. Nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg, per i quali è necessario un agente interagente, deve essere utilizzata una dose più bassa di simvastatina o di un regime a base di statine alternativo con un

minore potenziale di interazione dei medicinali (vedere sotto Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazione con i medicinali e i 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 3,9 anni), l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,05% per i pazienti non-cinesi (n = 7367) a fronte di 0,24% per i pazienti cinesi (n = 5468). Dal momento che l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico era cinese, deve essere usata cautela nel prescrivere simvastatina ai pazienti asiatici e deve essere impiegata la più bassa dose necessaria.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica all'acido simvastatinico e accrescere il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a medicinali interagenti (ad 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'umentata esposizione sistemica all'acido simvastatinico e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato a 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 C omozigote (detto anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15 % di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5 %. Il rischio relativo è 0,3 % in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione beneficio-rischio 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 nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.

Misurazione dei livelli di creatin-chinasi

I livelli di creatin-chinasi (CK) non devono essere misurati dopo un esercizio intenso o in presenza di una qualsiasi causa alternativa plausibile che giustifichi il loro incremento, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente aumentati rispetto ai valori basali (>5 x ULN), questi vanno rimisurati dopo 5/7 giorni per confermare i risultati.

Prima di iniziare il trattamento

Tutti i pazienti che iniziano una terapia con simvastatina, o quelli ai quali viene aumentato il dosaggio di simvastatina, vanno avvertiti del rischio di miopatia e della necessità di riferire prontamente la comparsa di dolori, dolorabilità o debolezza muscolare non spiegabili.

Cautela va prestata in caso di pazienti con fattori predisponenti la rhabdomiolisi. Per poter stabilire un valore basale di riferimento, i livelli di CK vanno misurati prima di iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Anziani (età ≥ 65 anni)
- Sesso femminile
- Compromissione della funzionalità renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Anamnesi di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Abuso di alcool

In questi casi, occorre tener conto del rapporto rischio/beneficio e si raccomanda il monitoraggio clinico del paziente. Se il paziente ha precedentemente manifestato un qualche tipo di disturbo muscolare associato all'impiego di un fibrato o di una statina, il trattamento con un diverso medicinale appartenente alla medesima classe va iniziato con estrema cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevate rispetto ai valori basali (>5 x ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

In corso di trattamento

Qualora, mentre il paziente è in trattamento con una statina, si dovessero manifestare dolori muscolari,

debolezza o crampi, occorre misurare i livelli di CK. Se questi livelli, in assenza di intenso esercizio fisico, risultano significativamente aumentati ($>5 \times \text{ULN}$), il trattamento va interrotto. Se i sintomi muscolari sono gravi e creano disagio, anche se i livelli di CK risultano $<5 \times \text{ULN}$, va presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Se, per un qualsiasi motivo, si sospetta una miopatia, il trattamento va interrotto.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine (vedere paragrafo 4.8).

Se la sintomatologia regredisce e i valori di CK tornano alla normalità, può essere presa in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa, al dosaggio più basso e con uno stretto monitoraggio.

Un più elevato tasso di miopatia è stata osservata in pazienti titolati al dosaggio di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Sono raccomandate periodiche misurazioni della CK in quanto possono essere utili per individuare i casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna garanzia che tale monitoraggio possa prevenire la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente sospesa pochi giorni prima di essere sottoposti a interventi di chirurgia maggiore di elezione e nel caso sopraggiungano condizioni medico-chirurgiche importanti.

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

Il rischio di miopatia e di rabdomiolisi risulta significativamente incrementato dall'utilizzo contemporaneo di simvastatina e di potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat), così come di gemfibrozil, ciclosporina e danazolo. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e di rabdomiolisi risulta, inoltre, incrementato dall'utilizzo contemporaneo di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con determinati dosaggi di simvastatina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico con statine (vedere il paragrafo 4.5). Nei pazienti con IF omozigote, questo rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Conseguentemente, per quanto riguarda gli inibitori del CYP3A4, l'utilizzo contemporaneo di simvastatina e itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat risulta controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante il trattamento. Inoltre, occorre prestare cautela nei casi di associazione tra la simvastatina e altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina va evitata.

L'utilizzo concomitante di simvastatina e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg giornalieri in pazienti che assumono simvastatina insieme ad altri fibrati, eccetto fenofibrato (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Si deve procedere con cautela nei casi in cui fenofibrato venga prescritto insieme a simvastatina, dal momento che entrambi gli agenti, se somministrati da soli, possono provocare miopatia.

Simvastatina Sandoz non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del

trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

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

In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di Simvastatina Sandoz e acido fusidico deve essere valutata caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'utilizzo combinato di simvastatina a dosi superiori a 20 mg giornaliere con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem va evitato. Nei pazienti con IF omozigote, l'uso combinato di simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con lomitapide deve essere evitato. (Vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

I pazienti che stanno assumendo altri prodotti medicinali classificati per avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 contemporaneamente alla simvastatina, in particolare alte dosi di simvastatina, possono avere un aumentato rischio di miopatia.

In caso di co-somministrazione di simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 2-5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose di simvastatina. Per alcuni moderati inibitori del CYP3A4 ad esempio il diltiazem, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

Simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso della proteina resistente al cancro al seno (BCRP).

La somministrazione concomitante di prodotti che sono inibitori della BCRP (ad esempio elbasvir e grazoprevir) possono portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e ad un aumento del rischio di miopatia; pertanto si deve considerare un aggiustamento della dose di simvastatina 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 i 20 mg giornalieri nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir** (vedere paragrafo 4.5)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico), ciascuno dei quali può causare miopatia quando somministrato da solo.

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che coinvolge i pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari e con livelli di LDL-C ben controllati su simvastatina 40 mg/die con o senza ezetimibe 10 mg, non vi era alcun beneficio maggiore sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico). Pertanto, i medici che prendono in considerazione la terapia combinata con simvastatina e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) o di prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni e sintomi 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.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,24% per i pazienti cinesi su simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg rispetto al 1,24% per i pazienti cinesi su simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg somministrata contemporaneamente con acido nicotinico/laropiprant 2000 mg/40 mg a rilascio modificato. Dal momento che l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico era cinese, perché l'incidenza di miopatia è più alta in pazienti cinesi rispetto ai pazienti non-cinesi, la somministrazione concomitante di simvastatina con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlata alla niacina. Sebbene acipimox non sia stata studiata, il rischio di effetti muscolari tossici correlati può essere simile a quello della niacina.

Effetti epatici

Negli studi clinici, in un numero ristretto di pazienti adulti che hanno assunto simvastatina, si è verificato un

incremento persistente (fino a >3 x ULN) delle transaminasi. Quando tali pazienti hanno interrotto o sospeso l'assunzione di simvastatina, i livelli delle transaminasi solitamente sono tornati lentamente a quelli pre-trattamento.

Si raccomanda di effettuare test sulla funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, successivamente, nei casi in cui sia clinicamente indicato. In caso di un progressivo aumento della dose a 80 mg, i pazienti devono essere sottoposti ad un test addizionale prima di incominciare tale aumento, 3 mesi dopo il progressivo aumento a 80 mg e successivamente a intervalli periodici (per esempio ogni sei mesi) nel corso del primo anno di trattamento. Particolare attenzione va prestata ai pazienti che sviluppano livelli di transaminasi elevati: in tali pazienti, le misurazioni vanno prontamente ripetute e poi effettuate con maggiore frequenza. Se i livelli delle transaminasi mostrano un progressivo aumento, il trattamento con simvastatina va interrotto, soprattutto se questi si elevano fino a 3 x ULN e sono persistenti. Da notare che le ALT possono essere rilasciate dai muscoli, quindi l'aumento delle ALT con CK può indurre miopatia (vedere sopra Miopatia/Rabdomiolisi).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e non-fatale in pazienti che assumono statine, tra le quali simvastatina. In caso di danno epatico grave con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con simvastatina, la terapia deve essere prontamente interrotta. Se non viene trovata alcuna eziologia alternativa, non riprendere la terapia con simvastatina.

Il prodotto va utilizzato con cautela dai pazienti che consumano notevoli quantità di alcool.

Come nel caso di altri agenti ipolipemizzanti, seguendo la terapia con simvastatina è stato riportato un moderato (<3 x ULN) aumento delle transaminasi. Tali cambiamenti si sono manifestati subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, spesso sono risultati transitori, non sono stati accompagnati da alcuna sintomatologia e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine, inclusa simvastatina, sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere il paragrafo 4.8). I relativi sintomi possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento delle condizioni generali del paziente (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta lo sviluppo nel paziente della malattia polmonare interstiziale, la terapia con la statina deve essere sospesa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina nei pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato condotto su 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 presentato un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo.

In questa popolazione non sono stati studiati dosaggi superiori a 40 mg. In questo studio controllato limitato non vi è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale degli adolescenti maschi o femmine, né qualsiasi effetto sulla durata del ciclo mestruale delle femmine (vedere i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Durante la terapia con simvastatina le adolescenti femmine devono essere consigliate sui metodi contraccettivi appropriati (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età <18 anni, l'efficacia e la sicurezza non sono state studiate per periodi di trattamento di durata >48 settimane e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale sono sconosciuti. Simvastatina non è stata studiata nei pazienti di età inferiore ai 10 anni, né nei bambini in età pre-puberale e nelle ragazze pre-menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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 (per esempio CYP3A4) e/o trasportatore (per esempio OATP1B) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e acido simvastatinico 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 sulle loro potenziali interazioni con simvastatina e/o il potenziale di alterazioni di enzimi o trasportatori e possibili aggiustamenti della dose e dei regimi

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, risulta incrementato in caso di assunzione contemporanea di fibrati. Inoltre, esiste un'interazione di carattere farmacocinetico con il gemfibrozil che si traduce in un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e i paragrafi 4.3 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono assunti contemporaneamente, non ci sono evidenze che il rischio di miopatia superi il totale dei rischi individuali di ciascun agente. Non sono disponibili adeguati dati di farmacovigilanza e di farmacocinetica per altri fibrati. Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati a simvastatina in concomitanza con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni circa la prescrizione di medicinali che interagiscono sono sintetizzate nella tabella sottostante (ulteriori informazioni sono fornite nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4)

Interazioni con medicinali associate a un aumentato rischio di miopatia/rabdomiolisi.

| Agenti che interagiscono | Raccomandazioni circa la prescrizione |
|--|---|
| <i>Potenti inibitori del CYP3A4, come:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil | Controindicati con simvastatina |
| Altri fibrati (eccetto fenofibrato) | Non superare la dose di 10 mg di simvastatina al giorno |
| Acido fusidico | Non raccomandato con simvastatina |
| Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die) | Per i pazienti asiatici, non raccomandato con |

| | |
|---|---|
| | simvastatina |
| Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir | Non superare la dose di 20 mg di simvastatina al giorno |
| Lomitapide | Nei pazienti con IF omozigote, non superare 40 mg/die di simvastatina |
| Succo di pompelmo | Evitare l'assunzione di succo di pompelmo durante la terapia con simvastatina |

Effetti di altri medicinali su 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 incrementando la concentrazione dell'attività inibitoria dell'HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. L'assunzione contemporanea di itraconazolo aumenta di oltre 10 volte l'esposizione all'acido simvastatinico (il metabolita attivo beta-idrossiacido). Telitromicina aumenta di 11 volte l'esposizione all'acido simvastatinico.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori dell'HIV proteasi (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata, come anche l'associazione con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante il trattamento. Inoltre, occorre prestare cautela nei casi di associazione tra simvastatina e altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil o diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi risulta incrementato dall'assunzione contemporanea di ciclosporina con simvastatina, pertanto l'uso di ciclosporina è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Anche se il meccanismo non è del tutto chiaro, è stato dimostrato che la ciclosporina incrementa l'AUC degli inibitori HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'acido simvastatinico probabilmente è in parte dovuto all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla concomitante somministrazione di danazolo e simvastatina, pertanto l'uso di danazolo è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4)

Gemfibrozil

Gemfibrozil aumenta di 1,9 volte l'AUC dell'acido simvastatinico, probabilmente a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione e/o OATP1B1 (vedere i 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 per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di

rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. La co-somministrazione di questa combinazione può portare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti. Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi risulta incrementato dall'assunzione contemporanea di amiodarone e simvastatina (vedere il paragrafo 4.4).

In una sperimentazione clinica, è stata riportata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone.

Per questi motivi, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg giornalieri nei pazienti che stanno contemporaneamente assumendo amiodarone.

Calcio-antagonisti

- *Verapamil*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha determinato un aumento di 2,3 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil.

- *Diltiazem*

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

In uno studio farmacocinetico, la somministrazione contemporanea di diltiazem ha aumentato di 2,7 volte l'esposizione all'acido simvastatinico, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Pertanto, il dosaggio di simvastatina non deve superare i 20 mg giornalieri nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem.

- *Amlodipina*

Si è verificato un aumento del rischio di miopatia in pazienti trattati contemporaneamente con amlodipina e simvastatina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha determinato un aumento di 1,6 volte l'esposizione all'acido simvastatinico. Pertanto la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno in pazienti che assumono concomitantemente amlodipina.

Lomitapide

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, in pazienti con IF omozigote, la dose di simvastatina non deve superare 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con lomitapide.

Moderati inibitori del CYP3A4

I pazienti che assumono altri medicinali classificati come moderati inibitori del CYP3A4 contemporaneamente a simvastatina, in particolare ad elevati dosaggi di simvastatina, possono avere un elevato rischio di miopatia (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1

L'acido simvastatinico 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 acido simvastatinico e ad un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della Proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP)

La somministrazione concomitante dei prodotti medicinali che sono inibitori di BCRP, inclusi prodotti che

contengono elbasvir o grazoprevir, può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e ad un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con simvastatina co-somministrato con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico). In uno studio di farmacocinetica, la co-somministrazione di una singola dose di 2 g di acido nicotinico a rilascio prolungato con simvastatina 20 mg ha determinato un modesto aumento della AUC di simvastatina e di acido simvastatinico e nella C_{max} delle concentrazioni plasmatiche di acido simvastatinico.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di notevoli quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo e di simvastatina aumenta di 7 volte l'esposizione di acido simvastatinico. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e di simvastatina alla sera aumenta di 1,9 volte tale esposizione. Pertanto, durante la terapia con simvastatina deve essere evitata l'assunzione di succo di pompelmo.

Colchicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con danno renale. Si consiglia un attento monitoraggio clinico di questi pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina

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

Effetti di simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali

Simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Pertanto, non ci si aspetta che simvastatina modifichi le 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, simvastatina 20-40 mg/die ha determinato un modesto potenziamento dell'effetto degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, espresso come International Normalized Ratio (INR), è aumentato rispetto al basale di 1,7-1,8 e di 2,6-3,4 volte rispettivamente nei volontari sani e nei pazienti ipercolesterolemici. Sono stati riportati casi molto rari di elevazione dell'INR. Nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, occorre determinare il tempo di protrombina prima di iniziare la somministrazione di simvastatina e, durante il periodo iniziale della terapia, con una frequenza tale da assicurarsi che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta documentata la stabilità del tempo di protrombina, l'esame potrà essere ripetuto con la periodicità di solito raccomandata nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici. È opportuno ripetere la stessa procedura nel caso si modifichi il dosaggio o si sospenda la somministrazione di simvastatina. Nei pazienti non in trattamento con anticoagulanti, la terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamenti o a variazioni del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Simvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.3).

La sicurezza del prodotto nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono stati riportati rari casi di anomalie congenite in seguito all'esposizione intrauterina agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze, esposte nel corso del primo trimestre a simvastatina o ad altro inibitore dell'HMG-

CoA riduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Queste gravidanze sono state statisticamente sufficienti a escludere un incremento di 2,5 volte o maggiore delle anomalie congenite, rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non ci siano prove che l'incidenza delle anomalie congenite nei figli di pazienti trattati con simvastatina o con altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento con simvastatina seguito dalla madre potrebbe ridurre i livelli fetali di mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, solitamente, l'interruzione nell'assunzione di farmaci ipolipemizzanti in gravidanza dovrebbe avere un impatto minimo sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Per tali motivi, simvastatina non deve essere assunta dalle donne in gravidanza, che stiano pianificando una gravidanza o che sospettino una gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per tutta la durata della gravidanza o finché non sia stato accertato che la donna non è incinta (vedere i paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se simvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e considerata la potenzialità di reazioni avverse serie causate da simvastatina, le donne che assumono simvastatina non devono allattare al seno (vedere il paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati di studi clinici relativi agli effetti della simvastatina sulla fertilità nell'uomo. La simvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Simvastatina non influenza o influenza in maniera trascurabile l'abilità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, quando si guida o si utilizzano macchinari, va tenuto in considerazione che nelle esperienze post-marketing sono stati raramente riportati capogiri.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati riportati nel corso di studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base di una valutazione della loro incidenza nel corso di ampi studi clinici, a lungo termine, controllati con placebo, inclusi gli studi HPS e 4S rispettivamente con 20.536 e 4444 pazienti (vedere paragrafo 5.1). Per quanto riguarda lo studio HPS sono stati registrati unicamente gli effetti indesiderati gravi, così come i casi di mialgia e di aumento delle transaminasi e dei livelli di CK. Per quanto riguarda invece lo studio 4S, sono stati registrati tutti gli effetti indesiderati elencati sotto. Se il tasso di incidenza degli effetti indesiderati legati a simvastatina, in queste sperimentazioni, è risultato inferiore o simile a quello del placebo, ed erano presenti simili rapporti spontanei di eventi di causa ragionevolmente analoga, tali effetti indesiderati sono stati catalogati 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), sono stati confrontati i profili di sicurezza riscontrabili nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg e in quelli trattati con placebo, per una media di 5 anni. La percentuale di interruzioni del trattamento a causa delle reazioni avverse è risultata simile (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg contro 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è risultata <0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg e nello 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo si è manifestato un aumento delle transaminasi (>3 x ULN confermata nel test ripetuto).

La frequenza degli effetti indesiderati è stata classificata come segue:

molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| | |
|--|--------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Raro: anemia |
|--|--------------|

| | |
|--|--|
| Patologie del sistema immunitario | Molto raro: anafilassi |
| Disturbi psichiatrici | Molto raro: insonnia Non nota: depressione |
| Patologie del sistema nervoso | Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica Molto raro: compromissione della memoria* |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Non nota: patologia interstiziale polmonare (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie gastrointestinali | Raro: stipsi, dolore addominale, meteorismo, 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 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Raro: miopatia** (inclusa miosite), rhabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari. Non nota: tendinopatia, talvolta complicata da rottura, miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) *** (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Non nota: disfunzione erettile |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Raro: astenia, sindrome da ipersensibilità**** |
| Esami diagnostici | Raro: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 Effetti epatici), aumenti della fosfatasi alcalina e aumenti dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4)***** |

* Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (per es. perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statina, inclusa simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non serie, e reversibili dopo l'interruzione della terapia con statina, con tempi variabili per l'insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e la risoluzione dei sintomi (mediana di 3 settimane).

** in uno studio clinico, si è verificata comunemente miopatia in pazienti trattati con simvastatina 80 mg al giorno in confronto a quelli trattati con 20 mg al giorno (1.0% vs 0.02% rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

*** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia immuno-mediata necrotizzante (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. IMNM è clinicamente caratterizzata da: debolezza muscolare prossimale persistente ed elevata creatina chinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; la biopsia muscolare mostra miopatia necrotizzante senza un'infiammazione significante; miglioramenti con agenti immunosoppressivi (vedere paragrafo 4.4)

**** È stata raramente segnalata un'apparente sindrome di ipersensibilità, associata ad alcuni dei seguenti sintomi: angioedema, sindrome tipo lupus eritematoso, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della VES, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e senso di malessere.

***** Con le statine, tra cui simvastatina, sono stati riportati aumenti dei livelli della glicemia a digiuno e di HbA1c

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati con statine:

- Disturbi del sonno, inclusi incubi
- Disfunzione sessuale
- Diabete Mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno \geq 5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m², aumento di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni 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.

Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale sono sconosciuti. Non sono attualmente 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino a oggi è stato segnalato un numero limitato di casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ripresi senza conseguenze. Non vi è alcun 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: agenti modificanti i lipidi, semplici, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi
Codice ATC: C10A A01

Meccanismo di azione

Dopo assunzione orale simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacido, dotata di una potente attività di inibizione dell'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.

Simvastatina ha mostrato di ridurre sia le concentrazioni normali che quelle elevate del colesterolo LDL. L'LDL è formato da lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) ed è catabolizzato soprattutto attraverso il recettore LDL a elevata affinità. Il meccanismo in base al quale simvastatina abbassa l'LDL potrebbe coinvolgere sia la riduzione della concentrazione del colesterolo VLDL (C-VLDL) sia l'induzione del recettore LDL, con conseguenti produzione ridotta e catabolismo incrementato del C-LDL. In corso di trattamento con simvastatina inoltre, si riduce sostanzialmente l'apolipoproteina B. In aggiunta, simvastatina incrementa moderatamente il C-HDL e riduce la trigliceridemia. In conseguenza a queste modifiche, risulta ridotto il rapporto tra colesterolo totale e HDL e tra colesterolo LDL ed HDL.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Nello Studio per la Protezione del Cuore (HPS), gli effetti della terapia a base di simvastatina sono stati valutati in 20.536 pazienti (di età compresa tra 40 e 80 anni), affetti o meno da iperlipidemia, e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive arteriose o diabete mellito. In tale studio, 10.269 pazienti sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die e 10.267 pazienti con placebo per una durata media di 5 anni. Nei valori basali, 6793 pazienti (33%) mostravano livelli di C-LDL inferiori a 116 mg/dl; 5063 pazienti

(25%) mostravano livelli compresi tra 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8680 pazienti (42%) presentavano livelli superiori a 135 mg/dl.

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die, in confronto al placebo, ha ridotto in maniera significativa il rischio di tutte le cause di mortalità (1328 [12,9%] pazienti trattati con simvastatina contro 1507 [14,7%] pazienti cui era stato somministrato placebo; $p = 0,0003$), riduzione del 18% del tasso di mortalità per patologie coronariche (587 [5,7%] versus 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2% del rischio assoluto). La riduzione delle morti non legate a problemi vascolari non ha assunto rilevanza statistica.

Simvastatina ha inoltre mostrato di ridurre il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composto comprendente IM non fatale o morte per CHD) del 27% ($p < 0,0001$). Simvastatina ha inoltre mostrato di ridurre la necessità di essere sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica (incluso l'innesto di un bypass aorto-coronarico o un'angioplastica coronarica transluminale percutanea), a procedure di rivascolarizzazione periferica e ad altre procedure di rivascolarizzazione non-coronarica rispettivamente del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$). Simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) e ciò è ascrivibile a una riduzione del 30% dell'ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre, nel sottogruppo di pazienti affetti da diabete, simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari, incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (intervento chirurgico o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcerazioni alle gambe, del 21% ($p = 0,0293$). La percentuale di riduzione del tasso degli eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo di pazienti inclusi nello studio, compresi quelli non affetti da patologie coronariche ma che avevano avuto malattie cerebrovascolari o dell'arteria periferica, donne e uomini, di età inferiore o superiore ai 70 anni al momento di ingresso nello studio, con o senza ipertensione, e in particolare quelli con livelli di colesterolo LDL sotto i 3,0 mmol/l al momento dell'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), gli effetti della terapia a base di simvastatina sulla mortalità totale sono stati valutati in 4444 pazienti affetti da CHD e il cui colesterolo totale, nei valori basali, risultava compreso tra 212 e 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico, randomizzato, a doppio cieco e controllato con placebo, i pazienti con angina o che avessero subito un precedente infarto del miocardio (IM) sono stati sottoposti a un regime dietetico, alla cura standard e sono stati somministrati loro simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2221$) o un placebo ($n = 2223$) per una durata media di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di morte del 30% (riduzione del rischio assoluto pari al 3,3%). Il rischio di morte per CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto pari al 3,5%). Simvastatina ha inoltre ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (morte per CHD più IM non fatale silente in verifica ospedaliera) del 34%. Inoltre, simvastatina ha ridotto in maniera significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non-fatali (ictus e attacchi ischemici transitori) del 28%. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non-cardiovascolare.

Lo studio Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'efficacia del trattamento con simvastatina 80 mg versus 20 mg (follow-up mediano 6.7 anni) su eventi vascolari maggiori (MVEs definiti come cardiopatia ischemica fatale, infarto del miocardio non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus non fatale o fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio. Non c'è stata una significativa differenza nell'incidenza del MVEs tra i 2 gruppi simvastatina 20 mg ($n=1553$; 25.7%) vs. simvastatina 80 mg ($n=1477$; 24.5%); RR 0.94, IC 95%: da 0.88 a 1.01. Nel corso dello studio la differenza assoluta di LDL-C tra i due gruppi è stata di 0.35 ± 0.01 mmol/L. I profili di sicurezza sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento, tranne che l'incidenza di miopatia è stata di circa 1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con 20 mg. Circa la metà di questi casi di miopatia si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento era lo 0,1% circa.

Ipercolesterolemia primaria ed iperlipidemia combinata

Nel corso di studi che hanno messo a confronto l'efficacia e la sicurezza di simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg al giorno in pazienti affetti da ipercolesterolemia, le riduzioni medie del C-LDL sono state rispettivamente del 30, 38, 41 e 47%. Nel corso di studi condotti su pazienti con iperlipidemia combinata (mista) trattati con simvastatina 40 mg e 80 mg, le riduzioni medie dei trigliceridi sono state rispettivamente del 28 e del 33% (placebo: 2%), mentre gli incrementi del C-HDL sono stati rispettivamente del 13 e del 16% (placebo: 3%).

Popolazione pediatrica

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

Simvastatina ha diminuito in modo significativo i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo B. I risultati dell'estensione a 48 settimane sono stati paragonabili a quelli osservati nello studio di base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio ottenuto di C-LDL è stato 124,9 mg/dl (range: 64,0-289,0 mg/dl) nel gruppo simvastatina 40 mg rispetto a 207,8 mg/dl (range: 128,0-334,0 mg/dl) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosi crescenti da 10, 20 e fino a 40 mg al giorno a intervalli di 8 settimane), simvastatina ha ridotto il C-LDL medio del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal basale), l'Apo B del 32,4% (placebo: 0,5%), e i livelli medi dei TG del 7,9% (placebo: 3,2%) e ha aumentato i livelli medi del C-HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%). I benefici a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con HeFH sono sconosciuti.

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

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Simvastatina è un lattone inattivo, che *in vivo* viene velocemente idrolizzato nel corrispondente beta-idrossiacido, un potente inibitore dell'HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente a livello epatico; il tasso di idrolisi nel plasma umano è molto lento.

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

Assorbimento

Nell'uomo simvastatina viene bene assorbita ed è soggetta a un ampio effetto di primo passaggio a livello epatico. L'estrazione a livello epatico dipende dal flusso ematico epatico. Il fegato rappresenta il principale sito di azione della forma attiva. È stato scoperto che la disponibilità del beta-idrossiacido nella circolazione sistemica dopo assunzione di una dose orale di simvastatina è inferiore al 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta approssimativamente 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di cibo non incide sull'assorbimento.

Gli studi di farmacocinetica su dosi singole e multiple di simvastatina dimostrano che non si verifica alcun accumulo di medicinale dopo dosaggi multipli.

Distribuzione

Il legame alle proteine di simvastatina e dei suoi metaboliti attivi è >95%.

Eliminazione

Simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti di simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e quattro metaboliti attivi addizionali. Una volta somministrata agli uomini una dose orale di simvastatina radioattiva, il 13% della radioattività è stata escreta nelle urine e il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti di medicinale assorbiti ed escreti nella bile, così come quelli non assorbiti. In seguito a iniezione per via endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita di quest'ultimo raggiunge la media di 1,9 ore. In media, solo lo 0,3% della dose somministrata per via endovenosa è stata escreta nelle urine sotto forma di

inibitori.

L'acido simvastatinico è attivamente trasportato negli epatociti dal carrier OATP1B1.

Simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso BCRP.

Popolazioni speciali

Polimorfismo SLCO1B1

Portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno attività OATP1B1 ridotta.

L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, acido simvastatinico, è 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e 221% negli 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 dell'acido simvastatinico, che può portare ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali condotti sugli animali in relazione alle proprietà farmacodinamiche, alla tossicità a dosi ripetute, alla genotossicità e alla carcinogenicità, non sono presenti ulteriori rischi per i pazienti, oltre a quelli previsti sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate, sia nei ratti sia nei conigli, simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetto sulla fertilità, sulla funzione riproduttiva o sullo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa per 10 mg:

amido pregelatinizzato

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina

butilidrossianisolo (E320)

acido ascorbico (E300)

acido citrico monoidrato (E330)

magnesio stearato.

Nucleo della compressa per 20 mg e 40 mg:

amido pregelatinizzato

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina

butilidrossianisolo (E320)

acido citrico monoidrato (E330)

magnesio stearato.

Rivestimento:

ipromellosa

talco

titanio diossido (E171)

In aggiunta in Simvastatina Sandoz 10 mg/20 mg compresse rivestite con film:

ossido di ferro rosso (E172)

ossido di ferro giallo (E172)

In aggiunta in Simvastatina Sandoz 40 mg compresse rivestite con film

ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister:

10 mg, 20 mg, 40 mg

3 anni.

Contenitore per compresse:

10 mg

2 anni.

20 mg, 40 mg

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Non conservare a una temperatura superiore ai 30°C. Conservare i blister nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Flacone

Non conservare a una temperatura superiore ai 30°C. Conservare il flacone nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/Al)

Confezioni: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50 x 1, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Flacone per compresse in polietilene con tappo a vite.

Confezioni: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100, 120 e 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.

Largo U. Boccioni, 1

21040 Origgio (VA)

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

10 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206012

10 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206024

10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206036

10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206048

10 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206051

10 mg compresse rivestite con film 49 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206063
10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206075
10 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206087
10 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206556
10 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206099
10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206101
10 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206113
10 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206125
10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206137
10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206149
10 mg compresse rivestite con film 40 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206152
10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206164
10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206176
10 mg compresse rivestite con film 120 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206707
10 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206188
20 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206190
20 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206202
20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206214
20 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206226
20 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206238
20 mg compresse rivestite con film 49 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206240
20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206253
20 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206265
20 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206568
20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206277
20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206289
20 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206291
20 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206303
20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206315
20 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206327
20 mg compresse rivestite con film 40 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206339
20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206341
20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206354
20 mg compresse rivestite con film 120 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206719
20 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206366
40 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206378
40 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206380
40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206392
40 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206404
40 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206416
40 mg compresse rivestite con film 49 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206428
40 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206430
40 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206442
40 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206570
40 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206455
40 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 037206467
40 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206479
40 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206481
40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206493
40 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206505
40 mg compresse rivestite con film 40 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206517
40 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206529
40 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206531
40 mg compresse rivestite con film 120 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206721
40 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PE - AIC N. 037206543

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione: 2 Aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco