

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Simvastatina Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film

Simvastatina Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film

Simvastatina Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg del principio attivo simvastatina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg del principio attivo simvastatina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg del principio attivo simvastatina.

Eccipiente con effetto noto:

Lattosio monoidrato (nucleo e rivestimento della compressa)
72,03 mg per compressa rivestita con film.

Lattosio monoidrato (nucleo e rivestimento della compressa)
144,06 mg per compressa rivestita con film.

Lattosio monoidrato (nucleo della compressa)
281,72 mg per compressa rivestita con film.

Polidestrosio (solo nel rivestimento)
3,84 mg per compressa rivestita (contenente non più del 4% di glucosio e non più del 2% di sorbitolo (E420)).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Simvastatina Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film si presenta in compresse di colore variabile dal pesca scuro al rosa, di forma ovale, rivestite con film, con la lettera "G" su di un lato e le lettere "SM", linea di frattura e "10" sull'altro lato. La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e favorire la deglutizione, e non per dividere la compressa in 2 dosi uguali.

Simvastatina Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film si presenta in compresse di colore marrone scuro, di forma ovale, rivestite con film, con la lettera "G" su di un lato e le lettere "SM", linea di frattura e "20" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Simvastatina Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film si presenta in compresse di colore rosa, di forma ovale, rivestite con film, con la lettera "G" su di un lato e le lettere "SM40" sull'altro lato.

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 paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con 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 iniziale raccomandato è simvastatina 40 mg/die alla sera. In questi pazienti la simvastatina deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

Nei pazienti che assumono lomitapide contemporaneamente a simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg / giorno (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

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 e 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 almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono simvastatina in concomitanza a fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem in concomitanza a Simvastatina, la dose di Simvastatina non deve superare i 20 mg/die (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Danno 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.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Popolazione pediatrica

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

L'intervallo di dosaggio raccomandato è 10-40 mg/die; il dosaggio massimo raccomandato è 40 mg/die. Le dosi devono essere individualizzati in base all'obiettivo terapeutico raccomandato secondo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

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

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

Metodo di somministrazione

Per uso orale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva o inspiegabili persistenti innalzamenti delle transaminasi sieriche
- 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) (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, somministrazione contemporanea di lomitapide con dosi di simvastatina > 40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopatia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, causa occasionalmente miopatia, che si manifesta come dolore muscolare, dolorabilità o debolezza associati ad innalzamento del livello della creatin-chinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma (LSN).

La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e molto raramente si sono verificati casi fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reductasi nel plasma.

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reductasi il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. Nella banca dati di uno studio clinico 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 per un periodo di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente 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 alcuni medicinali interagenti sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto 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 paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopatia è più elevato nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto alle altre terapie a base di statine con efficacia simile nel ridurre il C-LDL. Pertanto, la dose di 80 mg di Simvastatina deve essere usata soltanto in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi del trattamento con dosi più basse e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina o un regime alternativo a base di statine con un più basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco (vedere sotto *Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i medicinali* ed i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).

In uno studio clinico nel quale pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die (follow-up mediano di 3,9 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,05% per i pazienti non cinesi (n = 7.367) rispetto allo 0,24% per i pazienti cinesi (n = 5.468). Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, si deve usare cautela quando si prescrive la simvastatina a pazienti asiatici e si deve necessariamente utilizzare la dose più bassa.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina acida e accrescere il rischio di miopatia e rabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un'aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida 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.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'MNM 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).

Misurazione dei livelli di creatinichinasi

I livelli di creatinichinasi (CK) non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa che renda plausibile un 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 entro 5-7 giorni per confermare i 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 riferire immediatamente qualsiasi tipo di dolore muscolare inspiegabile, dolorabilità o debolezza.

E' necessaria cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rhabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore basale di riferimento, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei seguenti casi:

- Anziani (età ≥ 65 anni)
- Sesso femminile
- Disfunzione 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 alcool.

Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, e si raccomanda il monitoraggio clinico 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 unicamente con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma), non deve essere iniziato il trattamento.

Durante il trattamento

Se compaiono dolore muscolare, debolezza o crampi mentre un paziente è in trattamento con una statina, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte il limite superiore 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 risultino inferiori a 5 volte il limite superiore della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

Se i sintomi si risolvono 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 titolati alla dose di 80 mg è stato riscontrato un più alto tasso d'incidenza di miopatia (vedere paragrafo 5.1). 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 pochi giorni prima di un intervento di chirurgia maggiore e quando sopraggiungono importanti condizioni mediche o chirurgiche.

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

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è incrementato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con

i 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 gemfibrozil, danazolo e ciclosporina. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rhabdmiolisi è incrementato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Per pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, questo rischio può essere aumentato dall'uso contemporaneo di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina è controindicato con: itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat (vedere 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) non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante il corso del trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

L'uso di simvastatina e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumento del rischio di miopatia e rhabdmiolisi, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia con simvastatina e altri fibrati, eccetto il fenofibrato (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.

La simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei primi 7 giorni dall'interruzione 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 rhabdmiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti 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 e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg/die con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, l'uso combinato di simvastatina a dosaggi maggiori di 40 mg al giorno con lomitapide deve essere evitato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

I pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumento del 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).

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

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che ha coinvolto pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare e con livelli di C-LDL ben controllati con simvastatina 40 mg/die con o senza ezetimibe 10 mg, non vi è stato alcun beneficio aggiuntivo sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die).

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

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg rispetto all'1,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg co-somministrate con acido nicotinico/laropirant 2.000 mg/40 mg a rilascio modificato. Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, poiché l'incidenza di miopatia è più alta nei pazienti cinesi rispetto ai non cinesi, la somministrazione concomitante di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlato alla niacina. Sebbene acipimox non sia stato studiato, il rischio di effetti tossici correlati ai muscoli può essere simile a quello della niacina.

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a $> 3 \times$ 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. Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra *Miopatia/rabdomiolisi*).

Vi sono stati rari casi successivi alla commercializzazione, di insufficienza epatica fatale e non fatale, in pazienti che assumevano statine, inclusa la simvastatina. Se si verifica grave danno epatico con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero, durante il trattamento con simvastatina, si deve sospendere prontamente la terapia. Se non si trova un'eziologia alternativa, non si deve riprendere la terapia con simvastatina.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità ragguardevoli 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.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono le statine come una classe che aumenta il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad alto rischio di diabete futuro, può produrre un livello di iperglicemia in cui la cura del diabete formale è

appropriato. Questo rischio, tuttavia, è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine e quindi non dovrebbe essere un motivo di interruzione del trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol / L, BMI > 30kg/ m², trigliceridi aumentati, ipertensione) deve essere controllata sia clinicamente e biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

Malattia interstiziale polmonare

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

Popolazione pediatrica

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

Eccipienti:

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

Le compresse rivestite con film da 40 mg contengono piccole quantità di glucosio e sorbitolo (E420) nel film di rivestimento. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati. Inoltre, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto Interazioni farmacocinetiche e i paragrafi 4.3 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 di interazione per i medicinali interagenti sono riassunti nella tabella sottostante (ulteriori

dettagli sono presenti nel testo, vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni associate con un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi

Medicinali interagenti	Raccomandazioni di prescrizione
<i>Inibitori Potenti di CYP3A4:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicate con simvastatina
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg al giorno di simvastatina
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem	Non superare 20 mg al giorno di simvastatina
Lomitapide	Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, non superare 40 mg / giorno di simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare la somministrazione di succo di pompelmo durante l'assunzione di simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni con 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 riduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento pari a 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.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata e così pure quella 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) nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil o diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

- *Fluconazolo*

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

- *Ciclosporina*

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

- *Danazolo*

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

- *Gemfibrozil*

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

Se è necessario il trattamento con acido fusidico, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).

- *Amiodarone*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata segnalata miopatia nel 6 % dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Pertanto la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con 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 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.

- *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 di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem.

- *Amlodipina*

I pazienti in terapia concomitante con amlodipina e simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno

studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte nell'esposizione al metabolita acido. Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amlodipina.

- *Lomitapide*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg al giorno in pazienti che ricevono trattamento concomitante con lomitapide.

Inibitori moderati del CYP3A4

I pazienti che assumono altri medicinali noti per avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con simvastatina, in particolare con i dosaggi più alti di simvastatina, possono avere un aumentato rischio di miopatia (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1

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

- *Niacina (acido nicotinico)*

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

- *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 della 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 state riportate miopatia e rabdomiolisi nella somministrazione concomitante di simvastatina con le colchicine nei pazienti affetti da danno renale. E' raccomandato un attento monitoraggio clinico dei pazienti che assumono la combinazione.

- *Rifampicina*

Essendo la rifampicina un potente inibitore del CYP3A4, nei pazienti sottoposti a lunga terapia con rifampicina (es. trattamento della tubercolosi) si può verificare la perdita dell'efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari normali l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di simvastatina è stata diminuita del 93% nell'assunzione concomitante con rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci

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

- *Anticoagulanti orali*

In due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40

mg/die ha 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 od 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 e 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 prospettica di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a 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 medicinali 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 stabilito che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

Non sono disponibili studi clinici sull'effetto di simvastatina sulla fertilità nell'uomo. Simvastatina non ha avuto effetti sul tasso di fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

La simvastatina ha effetti nulli o insignificanti sull'abilità di guidare ed usare macchinari. Tuttavia quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tenere presente che capogiri sono stati raramente riportati nelle segnalazioni di post-marketing.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi 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 (vedere il paragrafo 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo gli eventi avversi seri oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli eventi avversi elencati sotto. Se in questi studi l'incidenza con simvastatina era minore o simile a quella con placebo e vi erano eventi da rapporti spontanei simili, con una ragionevole correlazione causale, tali eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere il paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con simvastatina 40 mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con simvastatina 40mg 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 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 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 Simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, parestesia, capogiri, neuropatia periferica

Molto raro: compromissione della memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Raro: epatite/ittero

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo

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

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

Non nota: tendinopatie, talvolta complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere

paragrafo 4.4)**

** si sono verificati casi molto rari di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. La miopatia necrotizzante immuno-mediata è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da una elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento; biopsia del muscolo che mostra miopatia necrotizzante senza infiammazione significativa; miglioramento con agenti immunosoppressivi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione

Raro: astenia

Una sindrome da apparente ipersensibilità è stata riportata in rare occasioni ed è stata associata con alcuni dei seguenti sintomi: angioedema, sindrome lupoide, 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, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere *Effetti epatici* nel paragrafo 4.4), aumenti della fosfatasi alcalina; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere il paragrafo 4.4).

Con le statine, compresa la simvastatina, sono stati riportati aumenti dell'HbA1 e dei livelli sierici del glucosio a digiuno.

Vi sono state rare segnalazioni successive alla commercializzazione di compromissione cognitiva (ad es. perdita della memoria, mancanza di memoria, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associati all'uso delle statine, compresa la simvastatina. Le segnalazioni sono in genere non gravi e reversibili dopo la sospensione della statina, con tempi variabili di insorgenza (da un giorno ad anni) e di risoluzione dei sintomi (mediana 3 settimane).

I seguenti ulteriori effetti avversi sono stati riportati con alcune statine:

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Finora sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio; la dose massima assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza sequele. In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico. In questi casi devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori della HMG-CoA reduttasi
Codice ATC: C10AA01.

Meccanismo d'azione

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

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 catabolizzato 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 del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con Simvastatina. Inoltre simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di queste alterazioni i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL e tra C-LDL e C-HDL sono ridotti.

Efficacia clinica e sicurezza

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

Nell'Heart Protection Study (HPS) sono stati studiati gli effetti della terapia con simvastatina su 20.536 pazienti (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 di 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 a quello con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di tutte le cause di mortalità (1.328 [12,9 %] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1.507 [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 endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi i by-pass coronarico 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. 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, 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 o al di sotto 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 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 = 2.221) o placebo (n = 2.223) per una durata mediana di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto 3,3 %). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34 %. Inoltre 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.

Lo Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) sugli 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 alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg (n = 1553; 25,7%) vs simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5%); RR 0,94, IC 95%: da 0,88 a 1,01. La differenza assoluta nel livello di C-LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di 0,35±0,01 mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopatia che è stata approssimativamente dell'1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con 20 mg. 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%.

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.

Popolazione pediatrica

In uno studio doppio-cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi allo stadio II di Tanner e superiore e ragazze che hanno avuto il menarca da almeno 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni (valore medio 14 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati con simvastatina o placebo per 24 settimane (studio base). Inclusione nello studio ha richiesto un livello basale di colesterolo LDL tra 160 e 400 mg / dL e almeno un genitore con un livello di LDL-C > 189 mg / dL. Il dosaggio 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 nelle successive. In una estensione di 24 settimane, 144 pazienti selezionati hanno continuato la terapia ricevendo 40 mg di simvastatina o placebo.

La simvastatina ha significativamente diminuito i livelli di LDL-C, TG e Apo B. I risultati ottenuti dall'estensione 24 settimane sono comparabili a quelli osservati nello studio base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio ottenuto di LDL-C è stato di 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 con un intervallo di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto la media di LDL-C da 36,8% (placebo: 1.1% di incremento rispetto al basale), Apo B da 32,4% (placebo: 0,5%), i livelli di TG mediano del 7,9% (placebo: 3,2%) e l'aumento medio dei livelli di HDL-C del 8,3% (placebo: 3,6%). I benefici a lungo termine della 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

La simvastatina è un lattone inattivo che viene rapidamente idrolizzato *in vivo* nel corrispondente beta-idrossiacido, un potente inibitore dell'HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi nel plasma umano è molto bassa.

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate negli adulti. Non sono disponibili dati farmacocinetici in bambini ed 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 avviene un accumulo del medicinale dopo somministrazione di dosi multiple.

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere i 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 metabolita.

La simvastatina acida è catturata attivamente negli epatociti dai trasportatori OATP1B1.

Popolazioni speciali

Polimorfismo SLCO1B1

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività OATP1B1 più bassa. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 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, c'è il rischio di un aumento dell'esposizione di simvastatina acida, che può portare ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (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

acido ascorbico
idrossianisolo butilato (E320)
acido citrico monoidrato
lattosio monoidrato
magnesio stearato
cellulosa microcristallina
amido di mais pregelatinizzato
talco

solo per il 10 mg

Rivestimento della compressa

ipromellosa
lattosio monoidrato
titanio diossido (E171)
triacetina
ossido di ferro rosso (E172).

Solo per il 20 mg

Rivestimento della compressa

ipromellosa
lattosio monoidrato
titanio diossido (E171)
triacetina
ossido di ferro giallo (E172)
ossido di ferro rosso (E172).

Solo per il 40 mg

Rivestimento della compressa

ipromellosa
titanio diossido (E171)
triacetina
ossido di ferro giallo (E172)
ossido di ferro rosso (E172)
polidestrosio (che contiene piccole quantità di glucosio e sorbitolo (E420))
macrogol 8000

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Contenitori in polipropilene con tappo in polietilene (con tappo contenitore in polietilene accessorio).
Blister in Al/PVC/PVDC.
Blister in Al/PVC/PVAC.

Contenuto della confezione per tutti i tipi di confezioni: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 e 250.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale inutilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse 10 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398132
10 mg compresse 20 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398144
10 mg compresse 28 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398157
10 mg compresse 30 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398169
10 mg compresse 49 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398171
10 mg compresse 50 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398183
10 mg compresse 56 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398195
10 mg compresse 60 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398207
10 mg compresse 84 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398219
10 mg compresse 90 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398221
10 mg compresse 98 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398233
10 mg compresse 100 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398245
10 mg compresse 250 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398258
10 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398260
10 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398272
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398284
10 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398296
10 mg compresse 49 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398308
10 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398310
10 mg compresse 56 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398322
10 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398334
10 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398346
10 mg compresse 90 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398359
10 mg compresse 98 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398361
10 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398373
10 mg compresse 250 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398385
10 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398397
10 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398409
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398411
10 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398423

10 mg compresse 49 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398435
10 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398447
10 mg compresse 56 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398450
10 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398462
10 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398474
10 mg compresse 90 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398486
10 mg compresse 98 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398498
10 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398500
10 mg compresse 250 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398512
20 mg compresse 10 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398017
20 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398029
20 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398031
20 mg compresse 28 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398043
20 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398056
20 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398068
20 mg compresse 20 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398524
20 mg compresse 30 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398536
20 mg compresse 49 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398548
20 mg compresse 50 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398551
20 mg compresse 56 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398536
20 mg compresse 60 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398575
20 mg compresse 84 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398587
20 mg compresse 90 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398599
20 mg compresse 98 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398601
20 mg compresse 100 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398613
20 mg compresse 250 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398625
20 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398637
20 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398649
20 mg compresse 49 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398652
20 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398664
20 mg compresse 56 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398676
20 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398688
20 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398690
20 mg compresse 90 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398702
20 mg compresse 98 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398714
20 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398726
20 mg compresse 250 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398738
20 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398740
20 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398753
20 mg compresse 49 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398765
20 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398777
20 mg compresse 56 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398789
20 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398791
20 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398803
20 mg compresse 90 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398815
20 mg compresse 98 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398827
20 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398839
20 mg compresse 250 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398841
40 mg compresse 10 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398070
40 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398082
40 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398094
40 mg compresse 28 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398106
40 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398118
40 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037398120
40 mg compresse 20 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398854

40 mg compresse 30 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398866
40 mg compresse 49 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398878
40 mg compresse 50 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398880
40 mg compresse 56 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398892
40 mg compresse 60 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398904
40 mg compresse 84 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398916
40 mg compresse 90 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398928
40 mg compresse 98 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398930
40 mg compresse 100 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398942
40 mg compresse 250 compresse in contenitore PP A.I.C. n. 037398955
40 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398967
40 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398979
40 mg compresse 49 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398981
40 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037398993
40 mg compresse 56 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420015
40 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420027
40 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420039
40 mg compresse 90 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420041
40 mg compresse 98 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420054
40 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420066
40 mg compresse 250 compresse in blister AL/PVC/PVDC A.I.C. n. 037420078
40 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420080
40 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420092
40 mg compresse 49 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420104
40 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420116
40 mg compresse 56 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420128
40 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420130
40 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420142
40 mg compresse 90 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420155
40 mg compresse 98 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420167
40 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420179
40 mg compresse 250 compresse in blister AL/PVC/PVAC A.I.C. n. 037420181

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO