

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIMVASTATINA GERMED 10 mg, compresse rivestite con film.
SIMVASTATINA GERMED 20 mg, compresse rivestite con film.
SIMVASTATINA GERMED 40 mg, compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

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 sezione 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, debbono 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.

Ipercolesterolemia

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

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

Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, altri fibrati (eccetto il fenofibrato) o niacina a dosaggi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) in concomitanza a SIMVASTATINA GERMED , il dosaggio di SIMVASTATINA GERMED non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone o verapamil in concomitanza a SIMVASTATINA GERMED , il dosaggio di SIMVASTATINA GERMED non deve superare i 20 mg/die (vedere sezioni 4.4 e 4.5).

Dosaggio nell'insufficienza renale

Non sono necessarie modificazioni del dosaggio in pazienti con insufficienza renale moderata.

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

Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'efficacia e la sicurezza dell'uso nei bambini non sono state accertate. SIMVASTATINA GERMED non è pertanto raccomandato per l'uso pediatrico.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolari associati ad innalzamenti dei livelli della creatinichinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma. La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e si sono molto raramente verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio.

In una banca dati di studi clinici in cui 41.050 pazienti sono stati trattati con simvastatina, con 24.747 pazienti (circa il 60%) trattati per almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,02%, 0,08% e 0,53% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni prodotti medicinali interagenti sono stati esclusi.

Misurazione dei livelli di creatinichinasi

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

Malattia interstiziale polmonare

Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere sezione 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.

Prima del trattamento

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

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

- Anziani (età > 70 anni)
- Disfunzione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Storia 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, ed in caso di trattamento si raccomanda lo stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato od una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma), non deve essere iniziato il trattamento.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolorabilità, debolezza o crampi muscolari senza causa apparente, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte 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.

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

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM*) durante o dopo

il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

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

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i farmaci (Vedere anche sezione 4.5)

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, nefazodone), e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere sezione 4.2).

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati, niacina a dosaggi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.5). Vi è anche un leggero aumento del rischio quando diltiazem viene utilizzato con simvastatina 80 mg.

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere sezioni 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere sezioni 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

Il dosaggio di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, o dosaggi ipolipemizzanti di niacina (≥ 1 g/die). L'uso in associazione di simvastatina con gemfibrozil deve essere evitato a meno che i benefici non siano verosimilmente superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici dell'uso di simvastatina 10 mg/die in associazione con altri fibrati (eccetto il fenofibrato), niacina, ciclosporina o danazolo devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi potenziali di queste associazioni (vedere sezioni 4.2 e 4.5).

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

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

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a $> 3 \times \text{LSN}$). Quando in questi pazienti la simvastatina è stata interrotta o sospesa, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di eseguire 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 superiore della norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa.

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

Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati (inferiori a 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito di trattamento con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio del trattamento con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia.

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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione) devono essere monitorati sia a livello chimico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Il 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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati e niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die). Inoltre, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e sezioni 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica.

Effetti di altri farmaci sulla simvastatina

Interazioni con il CYP3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere sezioni 4.2 e 4.4).

Ciclosporina

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

Danazolo: il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con dosaggi più alti di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.4).

Gemfibrozil

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

Amiodarone e verapamil

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone o verapamil con dosaggi più alti di simvastatina (vedere sezione 4.4). In uno studio clinico in corso è stata segnalata miopatia nel 6 % dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone.

Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia di circa l'1 % nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg o 80 mg e verapamil. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione alla simvastatina acida presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amiodarone o verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

Diltiazem

Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia dell'1 % nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e diltiazem. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere sezione 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 40 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

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.

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 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

SIMVASTATINA GERMED è controindicato durante la gravidanza (vedere sezione 4.3).

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute segnalazioni rare di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a SIMVASTATINA GERMED 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 GERMED od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con SIMVASTATINA GERMED può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un

precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, SIMVASTATINA GERMED non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con SIMVASTATINA GERMED deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere sezione 4.3).

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti avversi sono stati riportati con alcune statine:

- Disturbi del sonno, compresi insonnia e incubi
- Perdita della memoria
- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere sezione 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Le frequenze dei seguenti effetti avversi, segnalati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base della valutazione dei loro tassi di incidenza nel corso di ampi studi clinici di lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20.536 e 4.444 pazienti rispettivamente (vedere sezione 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo eventi avversi seri oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli effetti avversi elencati sotto. Se i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina risultavano minori o simili a quelli relativi al placebo in questi

studi, e vi erano segnalazioni di eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come “rari”.

Nell’HPS (vedere sezione 5.1) su 20.536 pazienti trattati con SIMVASTATINA GERMED 40 mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con SIMVASTATINA GERMED 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuta ad effetti indesiderati sono risultati paragonabili (4,8 % nei pazienti trattati con SIMVASTATINA GERMED 40 mg rispetto a 5,1 % nei pazienti trattati con placebo). L’incidenza di miopia è stata inferiore allo 0,1 % nei pazienti trattati con SIMVASTATINA GERMED 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 GERMED 40 mg rispetto allo 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: molto comune (> 1/10), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100), raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) incluse segnalazioni isolate, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:

Raro: anemia.

Disturbi del sistema nervoso:

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Apparato gastrointestinale:

Raro: stipsi, dolore addominale, meteorismo, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Sistema epatobiliare:

Raro: epatite/ittero.

Cute e annessi:

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

Raro: miopia, rhabdomiolisi (vedere sezione 4.4), mialgia, crampi muscolari.

Frequenza non nota: miopia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Raro: astenia.

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

Esami diagnostici:

Rari: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, γ -glutamyl transpeptidasi) (vedere sezione 4.4 Effetti epatici), aumenti della fosfatasi alcalina; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere sezione 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi
Codice ATC: C10A A01

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 (3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, una reazione precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene 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 C-LDL e C-HDL sono ridotti.

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 con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (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. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27 % ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi il 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. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25 % ($p < 0,0001$) attribuibile al 30 % di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21 % ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con 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. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto 3,3 %). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34 %. Inoltre la simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non vi è stata differenza statistica significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta ad un estensivo processo di estrazione primaria a livello epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5 % della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

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

Distribuzione

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

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere sezioni 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 assorbiti escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3 % della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.

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

lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, olio di ricino idrogenato, amido pregelatinizzato, talco, magnesio stearato, ipromellosa, silice colloidale anidra, macrogol 6000, titanio diossido, butil-idrossianisolo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister in PVC/PVDC/AL
20 compresse rivestite con film da 10 mg
10 compresse rivestite con film da 20 mg
28 compresse rivestite con film da 20 mg
10 compresse rivestite con film da 40 mg
28 compresse rivestite con film da 40 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GERMED Pharma S.p.A. Via Cesare Cantù 11 - 20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIMVASTATINA GERMED 10 mg compresse rivestite con film - 20
compresse rivestite con film 10 mg: AIC: 037640012

SIMVASTATINA GERMED 20 mg compresse rivestite con film - 10
compresse rivestite con film 20 mg: AIC: 037640024

SIMVASTATINA GERMED 20 mg compresse rivestite con film - 28
compresse rivestite con film 20 mg: AIC: 037640036

SIMVASTATINA GERMED 40 mg compresse rivestite con film - 10
compresse rivestite con film 40 mg: AIC: 037640048

SIMVASTATINA GERMED 40 mg compresse rivestite con film - 28
compresse rivestite con film 40 mg: AIC: 037640051

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

AIC: 18.06.2007 (G.U. 160 del 12.07.2007)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: