

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg, 20 mg, 40 mg di simvastatina.

Eccipiente (i) con effetto noto:

10 mg: ogni compressa contiene 70,46 mg di lattosio monoidrato.

20 mg: ogni compressa contiene 140,92 mg di lattosio monoidrato.

40 mg: ogni compressa contiene 281,84 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film:

Compressa lunga 8,0 mm \pm 0,3 mm e larga 6,0 mm \pm 0,3 mm, di colore pesca, rivestita con film, di forma ovale, con inciso "SST" su un lato e "10" sull'altro lato con rivestimento intatto.

Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film:

Compressa lunga 10,0 mm \pm 0,3 mm e larga 7,5 mm \pm 0,3 mm, di colore marrone rossiccio, rivestita con film, di forma ovale, con inciso "SST" su di un lato e "20" sull'altro lato con rivestimento intatto.

Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film:

Compressa lunga 12,0 mm \pm 0,3 mm e larga 9,0 mm \pm 0,3 mm, di colore rosso mattone, rivestita con film, di forma ovale, con inciso "SST" su di un lato e "40" sull'altro lato con rivestimento intatto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria, dell'iperlipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta ed altri trattamenti non farmacologici (ad esempio esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono adeguati.

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con evidente danno cardiovascolare aterosclerotico o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio ed altre terapie cardioprotettive (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg di simvastatina al giorno somministrati per via orale in dose singola alla sera. L'aggiustamento del dosaggio, se richiesto, deve essere fatto ad intervalli di non meno di 4 settimane, sino ad un massimo di 80 mg al giorno somministrati in dose singola alla sera. La dose di 80 mg è raccomandata solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari, che non hanno raggiunto gli obiettivi di trattamento con le dosi più basse e quando i benefici attesi superano i potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere sottoposto ad una dieta standard povera di colesterolo e deve continuare questa dieta durante il trattamento con Simvastatina Ranbaxy. La dose iniziale consueta è di 10-20 mg al giorno somministrata in dose singola alla sera. I pazienti che richiedono un'ampia riduzione delle LDL-C (più del 45%) possono iniziare con 20-40 mg al giorno somministrati in dose singola alla sera. L'aggiustamento del dosaggio, se necessario, deve essere effettuato come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio iniziale raccomandato di Simvastatina Ranbaxy è 40 mg al giorno, alla sera. In questi pazienti Simvastatina Ranbaxy deve essere usata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

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

Prevenzione cardiovascolare

Nei pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia) il dosaggio consueto di Simvastatina Ranbaxy è da 20 a 40 mg al giorno somministrati in dose singola alla sera. La terapia farmacologica può essere iniziata contemporaneamente alla dieta e all'esercizio fisico. L'aggiustamento del dosaggio, se necessario, deve essere effettuato come specificato sopra.

Terapia concomitante

Simvastatina Ranbaxy è efficace da sola o in associazione con i sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di un sequestrante degli acidi biliari.

Nei pazienti che assumono Simvastatina Ranbaxy in concomitanza con fibrati, ad eccezione di gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrati, la dose di Simvastatina Ranbaxy non deve superare i 10 mg al giorno. Nei pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem contemporaneamente a Simvastatina Ranbaxy, il dosaggio di Simvastatina Ranbaxy non deve superare i 20 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario l'aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale moderata.

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

Pazienti anziani

Non è necessario l'aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi allo stadio II della Scala Tanner e oltre e ragazze in post-menarca da almeno un anno, dai 10 ai 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la

dose iniziale abituale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno la sera. I bambini e gli adolescenti devono essere sottoposti ad una dieta standard a basso contenuto di colesterolo prima dell'inizio del trattamento con simvastatina; questa dieta deve essere continuata durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo di dose raccomandata è 10-40 mg al giorno; la dose massima raccomandata è di 40 mg al giorno. Le dosi devono essere personalizzate in base all'obiettivo terapeutico raccomandato secondo le raccomandazioni del trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti devono essere eseguiti ad intervalli di 4 settimane o più.

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

Modo di somministrazione

Simvastatina Ranbaxy è per via orale e può essere somministrata come dose singola di sera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti (elencati al paragrafo 6.1).
- Malattie epatiche in fase attiva o persistenti innalzamenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (farmaci che aumentano di circa 5 volte o più l'AUC) (ad esempio itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della HIV-proteasi (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali che contengono cobicistat (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- In pazienti affetti da HoFH, la somministrazione concomitante di lomitapide con dosi >40 mg di Simvastatina Ranbaxy (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/Rabdomiolisi

La simvastatina, così come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può causare occasionalmente miopatia, che si manifesta come dolore muscolare, sensibilità o debolezza associate ad un aumento della creatininchinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore del valore normale (ULN). La miopatia a volte assume la forma di rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, e si sono verificati molto raramente casi ad esito fatale. Il rischio di miopatia appare aumentato da livelli elevati di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come con altri inibitori delle HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. In uno studio clinico nel quale 41.413 pazienti furono trattati con Simvastatina Ranbaxy, dei quali 24.747 (circa il 60%) sono stati arruolati in studi con un follow-up medio di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03 %, 0,08% e 0,61% alle dosi di 20, 40 e 80 mg al giorno, rispettivamente. In questi studi i pazienti sono stati attentamente controllati e sono stati esclusi alcuni medicinali che provocavano interazione.

In uno studio clinico in cui pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con Simvastatina Ranbaxy 80 mg al giorno (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata di circa 1,0% rispetto allo 0,02% dei pazienti trattati con 20 mg al giorno. Circa la metà di questi casi di miopatia si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza della miopatia durante ciascun anno successivo di trattamento è stato di circa 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopatia è maggiore nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto ad altre terapie a base di statine aventi efficacia simile nella riduzione del colesterolo LDL. Pertanto, la dose di 80 mg di

Simvastatina Ranbaxy deve essere usata solo in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicanze cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi di trattamento con dosi più basse e quando i benefici attesi sono superiori ai rischi potenziali. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che provoca interazione, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina o un regime alternativo a base di statina con minore potenziale di interazione farmaco-farmaco (vedere sotto *Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con medicinali* e paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

In uno studio clinico in cui i pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono stati trattati con 40 mg di simvastatina al giorno (follow-up mediano di 3,9 anni), l'incidenza di miopatia era di circa lo 0,05% per i pazienti non-cinesi (n = 7367) rispetto allo 0,24% per i pazienti cinesi (n = 5468). Poiché l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico era cinese, deve essere usata cautela nel prescrivere simvastatina a pazienti asiatici e deve essere impiegata la dose minima necessaria.

Ridotta funzione delle proteine di trasporto

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

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T >C), che codifica per una proteina meno attiva OATP1B1, hanno un'aumentata esposizione sistemica a simvastatina ed un maggior rischio di miopatia. In generale, il rischio di miopatia correlato ad una alta dose (80 mg) di simvastatina è di circa l'1%, senza effettuare test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele omozigote C (chiamati anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15% di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio è dell'1,5% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT). Il rischio relativo è dello 0,3% in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Quando disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C deve essere tenuto in considerazione per ogni singolo paziente come parte della valutazione rischio-beneficio prima di prescrivere 80 mg simvastatina e devono essere evitate alte dosi in quelli che risultano portatori del genotipo CC. Tuttavia, l'assenza di questo gene, nella genotipizzazione, non esclude che possa svilupparsi miopatia.

Misurazione dei livelli di creatin chinasi

La Creatin chinasi (CK) non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento della CK poiché questo rende difficile l'interpretazione dei dati. Qualora i livelli al basale della CK fossero significativamente elevati (>5xULN), i livelli devono essere rimisurati entro 5-7 giorni dopo per confermare i risultati.

Prima del trattamento

I pazienti che iniziano la terapia con la simvastatina, o il cui dosaggio deve essere aumentato, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a segnalare subito qualsiasi dolore muscolare senza causa evidente, dolorabilità o debolezza muscolare.

Deve essere usata cautela nei pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Al fine di stabilire un valore di riferimento al basale, deve essere misurato il livello di CK prima di iniziare il trattamento nelle seguenti situazioni:

- Anziani (età \geq 65 anni)
- Donne
- Compromissione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedente anamnesi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool.

Nei casi suddetti, deve essere considerato il rischio del trattamento in relazione ai possibili benefici, ed è raccomandato un monitoraggio clinico. Se un paziente ha presentato in precedenza disturbi muscolari durante il trattamento con fibrati o statine, il trattamento con un farmaco diverso della stessa classe deve essere iniziato con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 x ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con una statina il paziente riferisce dolore muscolare, debolezza o crampi, devono essere valutati i suoi livelli di CK. Se tali livelli, in assenza di intenso esercizio fisico, sono significativamente elevati (>5 xULN), il trattamento deve essere interrotto. Qualora i sintomi muscolari fossero gravi e causassero disagi quotidiani, anche se i livelli di CK fossero <5 xULN, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Se per qualsiasi altra ragione si sospettasse una miopatia, il trattamento deve essere interrotto.

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 clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con le statine (vedere paragrafo 4.8).

Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK tornano ad essere normali, può essere considerata la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa al dosaggio più basso e sotto stretto controllo medico.

È stata osservata un'incidenza più elevata di miopatia nei pazienti in cui il dosaggio è stato gradualmente aumentato a 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomandano misurazioni periodiche della CK poiché possono essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è assicurazione che tale monitoraggio prevenga la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta alcuni giorni prima di un intervento di chirurgia maggiore elettiva e in caso di comparsa di qualsiasi condizione medica o chirurgica maggiore.

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è significativamente aumentato dalla terapia concomitante di simvastatina con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della HIV proteasi (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali che contengono cobicistat), e con gemfibrozil, ciclosporina, e danazolo. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso contemporaneo di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con certi dosaggi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia inclusa rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico con le statine (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti affetti da HoFH, il rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza, riguardo gli inibitori del CYP3A4, l'uso contemporaneo di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della HIV proteasi (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone e medicinali che contengono cobicistat è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con i potenti inibitori del CYP3A4 (farmaci che aumentano di circa 5 volte o più l'AUC) è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa in corso di trattamento. Inoltre, si deve porre cautela quando si associa simvastatina con alcuni inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem

(vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

L'associazione di simvastatina e gemfibrozil è controindicata (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi, la dose di simvastatina non deve eccedere i 10 mg al giorno nei pazienti che assumono simvastatina con altri fibrati, eccetto fenofibrati (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Deve essere usata cautela quando si prescrivono fenofibrati con simvastatina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia se somministrati da soli.

La simvastatina non deve essere somministrata contemporaneamente a formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti per i quali l'uso di acido fusidico sistemico è ritenuto indispensabile, il trattamento con la statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico.

Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con l'associazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di rivolgersi immediatamente al medico se manifesta sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

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

In casi eccezionali, quando è necessario un trattamento prolungato con acido fusidico sistemico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrazione contemporanea di simvastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

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

I pazienti che assumono altri medicinali noti per avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 in concomitanza con simvastatina, in particolare dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumentato rischio di miopatia. Quando si somministra contemporaneamente simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (farmaci che aumentano l'AUC di circa 2-5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose di simvastatina. Per alcuni inibitori moderati del CYP3A4 ad esempio diltiazem, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori della proteina di BCRP (ad es. elbasvir e grazoprevir) può determinare un incremento della concentrazione plasmatica di simvastatina ed un aumentato rischio di miopatia; pertanto, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di simvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata; tuttavia, **la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20mg al giorno in pazienti che ricevono in concomitanza prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir** (vedere paragrafo 4.5).

Casi rari di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e di dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico), che possono entrambi causare miopatia quando somministrati in monoterapia.

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni), che coinvolgeva pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari e con livelli di LDL-C ben controllati, su simvastatina 40 mg al giorno, con o senza ezetimibe 10 mg, non vi era alcun beneficio incrementale sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico). Pertanto, i medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico) o medicinali che contengono niacina devono considerare

attentamente i potenziali benefici e rischi e devono monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni e sintomi di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza, in particolare durante i mesi iniziali di terapia e quando la dose di entrambi i medicinali viene aumentata.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,24% in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg, rispetto allo 1,24% in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg in co-somministrazione acido nicotinico/laropirant 2000 mg/40 mg con rilascio modificato. Poiché l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico era cinese, dato che l'incidenza di miopatia è più alta nei pazienti cinesi rispetto ai pazienti non cinesi, la somministrazione concomitante di simvastatina con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

L'acipomox è strutturalmente correlato alla niacina. Sebbene l'acipomox non sia stato studiato, il rischio di effetti tossici sui muscoli può essere simile a quello della niacina.

Effetti epatici

Negli studi clinici, si sono verificati aumenti persistenti ($>3 \times \text{ULN}$) delle transaminasi sieriche in alcuni pazienti adulti che assumevano simvastatina. Quando in questi pazienti è stato interrotto o sospeso il trattamento con simvastatina, i livelli di transaminasi generalmente sono tornati lentamente ai livelli di pre-trattamento.

Si raccomanda di eseguire dei test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e in corso di trattamento se clinicamente indicato. I pazienti in cui la dose viene gradualmente aumentata fino a 80 mg devono eseguire un esame aggiuntivo prima dell'aumento della dose, 3 mesi dopo l'aumento del dosaggio a 80 mg, e periodicamente in seguito (ad esempio ogni semestre) per il primo anno di trattamento. Deve essere posta particolare attenzione ai pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, ed in questa tipologia di pazienti, gli esami clinici devono essere subito ripetuti e successivamente eseguiti con maggior frequenza. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, in particolare se raggiungono $3 \times \text{ULN}$ e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa. Si noti che ALT può avere origine dai muscoli, quindi i valori aumentati di ALT con CK possono indicare miopatia (vedere sopra paragrafo *Miopatia/Rabdomiolisi*).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e non-fatale nei pazienti che assumono statine, tra cui simvastatina. Se durante il trattamento con Simvastatina Ranbaxy si verifica grave danno epatico con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero, si deve prontamente interrompere la terapia. Se non viene trovata un'etiologia alternativa, non si deve iniziare nuovamente il trattamento con Simvastatina Ranbaxy.

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

Come con altri agenti ipolipemizzanti, sono stati segnalati aumenti moderati ($<3 \times \text{ULN}$) delle transaminasi sieriche a seguito di terapia con simvastatina. Queste variazioni sono apparse subito all'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata necessaria l'interruzione del trattamento.

Diabete Mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Malattia polmonare interstiziale

Casi di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, inclusa simvastatina, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Presentano caratteristiche che possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina nei pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi allo stadio II della Scala Tanner e oltre e ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina avevano un profilo di esperienze avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. **In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori a 40 mg.** In questo studio controllato limitato, non ci sono stati effetti rilevabili sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o nelle ragazze adolescenti, né alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Si deve consigliare alle adolescenti di adottare metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età inferiore a 18 anni, l'efficacia e la sicurezza non sono state studiate per periodi di trattamento di durata superiore a 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, né nei bambini in età pre-puberale o nelle ragazze pre-menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione con altri medicinali sono stati condotti solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, incluso rhabdomiolisi, è aumentato durante l'uso contemporaneo con fibrati. Inoltre, c'è un'interazione farmacocinetica con il gemfibrozil che produce un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Se la simvastatina ed i fenofibrati sono somministrati contemporaneamente, non c'è alcuna prova che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascun agente. Non sono disponibili dati di farmacovigilanza e farmacocinetica adeguati per gli altri fibrati.

Casi rari di miopatia/rhabdomioliosi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g al giorno) di niacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni relative alla prescrizione di agenti che interagiscono con la simvastatina sono riassunte nella tabella qui di seguito (nel testo sono fornite ulteriori informazioni; vedere anche paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate ad un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi	
Agenti interagenti	Raccomandazioni relative alla prescrizione
<i>Potenti inibitori di CYP3A4, ad es.:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori dell'HIV proteasi (ad esempio nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cocibistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicati con simvastatina
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare i 10 mg di simvastatina al giorno
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g al giorno)	Per pazienti asiatici, non raccomandato con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare i 20 mg di simvastatina al giorno
Lomitapide	Per pazienti affetti da HoFH, non superare 40 mg al giorno di simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo con l'assunzione di simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono inibitori del CYP3A4

La 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 dell'attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma durante la terapia con simvastatina. Questi inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della HIV proteasi (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali che contengono cobicistat. L'uso contemporaneo di itraconazolo ha prodotto un aumento superiore a 10 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un aumento di 11 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico.

Pertanto, la combinazione di itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della HIV proteasi (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina,

telitromicina, nefazodone e medicinali che contengono cobicistat è controindicata, come anche gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (farmaci che aumentano di circa 5 volte o più l'AUC) è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa (e considerato il trattamento con una statina alternativa) in corso di trattamento. Deve essere esercitata cautela quando si associa simvastatina con alcuni inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato con la somministrazione contemporanea di ciclosporina e simvastatina; pertanto, l'uso contemporaneo con ciclosporina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori dell'HMG reduttasi. L'aumento dell'AUC dell'acido simvastatinico è probabilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil aumenta l'AUC dell'acido simvastatinico di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione e/o OATP1B1 (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante con gemfibrozil è controindicato.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamica, farmacocinetica, o entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa associazione.

La co-somministrazione di questa associazione può causare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i medicinali.

Se il trattamento con acido fusidico è necessario, il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato con l'assunzione contemporanea di amiodarone con simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico, è stata segnalata miopatia nel 6 % dei pazienti che assumevano simvastatina 80 mg ed amiodarone. Pertanto in pazienti in trattamento concomitante con amiodarone la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno.

Bloccanti del canale del calcio

• *Verapamil*

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

• *Amlodipina*

I pazienti che assumono amlodipina in trattamento concomitante con simvastatina sono esposti ad un aumento del rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno in pazienti trattati in concomitanza con amlodipina.

Lomitapide

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

Inibitori moderati del CYP3A4

I pazienti che assumono in concomitanza con simvastatina altri medicinali, noti per avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4, in particolare alle dosi più elevate 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 inibiscono la proteina di trasporto OATP1B1 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida ed un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)

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

Niacina (acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla simvastatina somministrata in concomitanza con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico). In uno studio farmacocinetico, la somministrazione concomitante di una dose singola di acido nicotinico 2 g a rilascio prolungato con simvastatina 20 mg ha prodotto un modesto aumento nell'AUC di simvastatina e dell'acido simvastatinico e nella C_{max} nelle concentrazioni plasmatiche di acido simvastatinico.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione contemporanea di grandi quantità (oltre 1 litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina ha prodotto un aumento di 7 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico. L'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina la sera ha prodotto un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata.

Colchicina

Con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con danno renale sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi. Si consiglia lo stretto monitoraggio clinico di questi pazienti quando assumono questa associazione.

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP 3A4, i pazienti sottoposti a una terapia a lungo termine con rifampicina (ad esempio trattamento della tubercolosi), possono manifestare una perdita dell'efficacia di simvastatina. In uno studio farmacocinetico in volontari sani, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) per la simvastatina acida è stata ridotta del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Pertanto, non si prevede che la simvastatina possa interferire sulle concentrazioni plasmatiche di sostanze metabolizzate via citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno su volontari sani ed uno su pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina a dosaggi di 20-40 mg al giorno ha determinato un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici. Il tempo di protrombina espresso in INR (rapporto internazionale normalizzato), è aumentato rispetto al basale di 1,7-1,8 nei volontari sani e di 2,6-3,4 nei pazienti. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la somministrazione di simvastatina e abbastanza spesso durante il periodo iniziale di terapia, con una frequenza tale da assicurarsi che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta documentata la stabilità del tempo di protrombina, i tempi di protrombina potranno essere monitorati agli intervalli di solito raccomandati nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici. La stessa procedura deve essere ripetuta nel caso si modifichi o si interrompa il dosaggio di simvastatina. Nei pazienti non in trattamento con anticoagulanti, la terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o a variazioni del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Simvastatina Ranbaxy è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono stati segnalati rari casi di anomalie congenite dovute all'esposizione intrauterina ad inibitori della HMG-CoA reduttasi. Comunque, in un'analisi su circa 200 gravidanze seguite in modo prospettico esposte durante il primo trimestre a Simvastatina Ranbaxy o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite era comparabile a quella esaminata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze era statisticamente sufficiente per escludere un aumento superiore di 2,5 volte di anomalie congenite rispetto l'incidenza di base.

Nonostante non vi siano prove che l'incidenza di anomalie congenite nei figli di pazienti in trattamento con Simvastatina Ranbaxy o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento materno con Simvastatina Ranbaxy può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e generalmente l'interruzione di medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere poco impatto sui rischi a lungo termine associati a ipercolesterolemia primaria. Per questi motivi, Simvastatina Ranbaxy non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza, che stiano tentando o che sospettino una gravidanza. Il trattamento con Simvastatina Ranbaxy deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fin quando non sia stato accertato che la donna non è in stato di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno e a causa del potenziale rischio di gravi reazioni avverse, le donne in trattamento con Simvastatina Ranbaxy non devono allattare al seno i loro neonati (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili studi clinici sugli effetti di simvastatina sulla fertilità umana. La simvastatina non ha avuto effetto sulla fertilità maschile e femminile nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

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

Simvastatina Ranbaxy non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Tuttavia, durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, bisogna tenere presente che nelle esperienze post-marketing sono stati segnalati raramente capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati segnalati durante studi clinici e/o l'uso post-marketing, sono classificate in base ad una valutazione dei tassi di incidenza durante ampi studi clinici, a lungo termine, controllati verso placebo, che includevano HPS e 4S con 20.536 e 4.444 pazienti, rispettivamente (vedere paragrafo 5.1). Per l' HPS, sono stati registrati solo gli effetti indesiderati gravi compresa mialgia, aumento delle transaminasi sieriche e del CK. Per il 4S, sono stati registrati tutti gli effetti indesiderati riportati di seguito. Se in questi studi i tassi di incidenza con simvastatina sono stati inferiori o simili a quelli del gruppo placebo, e sono stati segnalati eventi spontanei simili probabilmente correlati, questi effetti indesiderati sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere paragrafo 5.1) che coinvolgeva 20.536 pazienti trattati con 40 mg al giorno di simvastatina (n=10.269) o con placebo (n=10.267), i profili di sicurezza erano sovrapponibili tra i pazienti trattati con simvastatina 40 mg e i pazienti trattati con placebo su una media di 5 anni di studio.

I tassi di interruzione dovuti agli effetti indesiderati erano simili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg in confronto al 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia era < 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Si sono verificati innalzamenti delle transaminasi (> 3 x ULN confermato da test ripetuti) nello 0,21% (n=21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg in confronto allo 0,09% (n=9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli effetti indesiderati sono classificate come segue: molto comune (>1/10), comune ($\geq 1/100$, <1/10), non comune ($\geq 1/1000$, <1/100), raro ($\geq 1/10.000$, <1/1000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia

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: stitichezza, 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 e del tessuto connettivo

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

* In uno studio clinico si è comunemente manifestata miopatia in pazienti trattati con 80 mg di simvastatina al giorno rispetto a pazienti trattati con 20 mg al giorno (1,0% vs. 0,02% rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Non nota: tendinopatia a volte complicata da rotture, Miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)**

** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da: persistente debolezza muscolare prossimale ed elevati livelli di creatinina serica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con la statina; biopsia muscolare che mostra una miopatia necrotizzante senza infiammazione significativa; un miglioramento con medicinali immunosoppressori (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: astenia

Un'apparente sindrome da ipersensibilità è stata segnalata in rare occasioni, ed includeva alcuni dei seguenti sintomi: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VES aumentata, artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Esami diagnostici

Raro: aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche (alanina amminotransferasi, aspartato amminotransferasi, γ -glutamyl-transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 *Effetti epatici*), fosfatasi alcalina elevata; aumento dei livelli sierici di CK (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti dei livelli di HbA1c e di glucosio sierico a digiuno sono stati riportati con le statine, tra cui simvastatina.

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di deficit cognitivo (ad esempio perdita di memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associate con l'uso di statine, tra cui simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non gravi, e reversibili dopo la sospensione della statina, con tempi variabili dall'insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e la risoluzione dei sintomi (in media 3 settimane).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con alcune statine:

- disturbi del sonno compresi incubi
- perdita della memoria
- disfunzione sessuale

- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio di 48 settimane che coinvolgeva bambini e adolescenti (ragazzi allo stadio II della Scala Tanner e oltre e ragazze in post-menarca da almeno un anno) 10-17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina era simile a quello del gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale sono sconosciuti. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Finora, sono stati segnalati un numero limitato di 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 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 Meccanismo di azione

Dopo ingestione orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida, che possiede una potente attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi (3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, un passaggio precoce che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo.

E' stato dimostrato che la simvastatina riduce sia le concentrazioni normali che quelle elevate di LDL-C. Le LDL si formano a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e vengono catabolizzate prevalentemente dal recettore per le LDL ad alta affinità. Il meccanismo con cui la simvastatina riduce le LDL può coinvolgere sia l'abbassamento della concentrazione di colesterolo VLDL (VLDL-C) che l'induzione del recettore per le LDL, portando ad una diminuzione della produzione e ad un aumento del catabolismo delle LDL-C. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente l'HDL-C e riduce i trigliceridi (TG) plasmatici. Come risultato di queste alterazioni i rapporti tra colesterolo totale e HDL-C e tra LDL- e HDL-C sono ridotti.

Efficacia clinica e sicurezza

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

Durante l'Heart Protection Study (HPS), sono stati studiati gli effetti della terapia con simvastatina su 20.536 pazienti (età 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 al giorno e 10.267 pazienti con placebo per una durata media di 5 anni. Al basale, 6.793 pazienti (33%) avevano livelli dell'LDL-C 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 al giorno paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1328 [12,9%] nei pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7%] dei pazienti trattati con placebo; $p=0,0003$), a causa di una riduzione del 18% del tasso di decesso coronarico (587 [5,7%] contro 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 infarto del miocardio –MI- non fatale e decessi per cardiopatia coronarica –CHD-) del 27% ($p<0,0001$). Simvastatina ha ridotto la necessità di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione coronarica (incluso innesto di un by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica ed altre procedure di rivascolarizzazione non coronariche del 30% ($p<0,0001$) e 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 particolare, quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/l all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) è stato valutato l'effetto della simvastatina sulla mortalità totale di 4.444 pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) e con valori di colesterolo totale di base che andavano da 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In questo studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, i pazienti con angina o un precedente infarto del miocardio (MI) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard, e simvastatina 20-40 mg al giorno ($n=2.221$) o placebo ($n=2.223$) per una durata media di 5,4 anni. Simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto del 3,3%). Il rischio di decesso per cardiopatia coronarica (CHD) è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso per cardiopatia coronarica –CHD- più infarto del miocardio –MI- non fatale silente accertato in ospedale) del 34%. Inoltre, simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacchi ischemici transitori) del 28%. Non vi è stata differenza statistica significativa tra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Lo studio SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg vs. 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVE, definito come CHD fatale, MI non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus fatale e non fatale o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con una anamnesi di infarto del miocardio. Non c'è stata differenza significativa nell'incidenza di MVE tra i due gruppi; simvastatina 20 mg ($n=1.553$; 25,7%) vs. simvastatina 80 mg ($n=1.477$; 24,5%); RR 0,94, IC 95%: 0,88-1,01. La differenza assoluta nel colesterolo LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. I profili di sicurezza erano simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopia che era di circa 1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con 20 mg. Circa la metà di questi casi di miopia si sono verificati durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopia durante ciascun anno successivo di trattamento è stata di circa lo 0,1%.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

Negli studi di confronto su efficacia e sicurezza di simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg al giorno in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di LDL-C 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 medie dei trigliceridi sono state del 28 e 33% (placebo: 2%), rispettivamente, e gli incrementi medi dell' HDL-C sono stati del 13 e 16% (placebo: 3%), rispettivamente.

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi allo stadio II della Scala Tanner e oltre e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno), 10-17 anni di età (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o con placebo per 24 settimane (studio di base). L'inclusione nello studio richiedeva un livello di colesterolo LDL al basale tra 160 e 400 mg/dl e almeno un genitore con un livello di colesterolo LDL >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 successivamente 40 mg. In un'estensione dello studio di 24 settimane, 144 pazienti sono stati scelti per proseguire la terapia e sono stati trattati con simvastatina 40 mg o placebo.

La simvastatina ha ridotto in maniera significativa i livelli plasmatici di colesterolo LDL, trigliceridi e apolipoproteina B. I risultati dell'estensione a 48 settimane sono stati comparabili a quelli osservati nello studio di base. Dopo 24 settimane di trattamento il valore medio di colesterolo LDL raggiunto è stato di 124,9 mg/dl (intervallo: 64,0-289,0 mg/dl) nel gruppo trattato con Simvastatina Ranbaxy 40 mg rispetto a 207,8 mg/dl (intervallo: 128,0 – 334 mg/dl) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosaggi che aumentavano da 10, 20 e fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto i livelli medi di colesterolo LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% rispetto al basale), dell'apolipoproteina B del 32,4% (placebo: 0,5%) e i livelli mediani di trigliceridi del 7,9% (placebo: 3,2%) e ha aumentato livelli medi di colesterolo HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%). I benefici a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH non sono noti.

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 nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è prontamente 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 all'incirca 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di cibo 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

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

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e quattro altri metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stata escreta 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 escretata nelle urine come sostanze inibitorie.

La simvastatina acida è trasportata attivamente negli epatociti tramite il carrier OATP1B1.

Popolazioni speciali

Polimorfismo SLCO1B1

I portatori dell'allele SLCO1B1 c.521T>C presentano un'attività OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) del principale metabolita attivo, 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 vi è il rischio di una maggiore esposizione della simvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali sugli animali di 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:

Butilidrossianisolo
lattosio monoidrato
amido di mais pregelatinizzato
amido di mais parzialmente pregelatinizzato
acido ascorbico
acido citrico monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

10 mg:

Opadry 20A 54963 Rosa:

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa 15cP
Titanio diossido (E 171)
Talco
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido nero (E 172)

20 mg:

Opadry 20A 56532 Marrone:

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa 15cP

Titanio diossido (E 171)
Talco
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido nero (E 172)

40 mg:

Opadry 20A 54964 Rosa:
Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa 15cP
Titanio diossido (E 171)
Talco
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto non richiede particolari condizioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister strip costituito da PVdC coperto da un film chiaro e trasparente di PVC con il retro costituito da un foglio di alluminio temperato sigillabile rivestito con lacca per sigillatura a caldo.

Simvastatina Ranbaxy 10, 20 e 40 mg compresse rivestite con film
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 compresse rivestite con film.
10 x 30 compresse rivestite con film per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

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

Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 10 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134145

Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134158
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 20 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134448
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134160
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134172
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 50 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134184
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134196
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 60 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134208
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 98 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134210
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134222
Simvastatina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – cpr. 10x30 in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134234 confezione ospedaliera

Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 10 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134246
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134259
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 20 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134451
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134261
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134273
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 50 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134285
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134297
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 60 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134309
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 98 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134311
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134323
Simvastatina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – cpr. 10x30 in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134335 confezione ospedaliera

Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 10 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134347
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134350
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 20 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134463
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134362
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134374
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 50 cpr. in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037134386
Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in blister PVDC/PVC/AL

AIC n. 037134398

Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 60 cpr. in blister PVDC/PVC/AL

AIC n. 037134400

Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 98 cpr. in blister PVDC/PVC/AL

AIC n. 037134412

Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in blister PVDC/PVC/AL

AIC n. 037134424

Simvastatina Ranbaxy 40 mg compresse rivestite con film – cpr. 10x30 in blister PVDC/PVC/AL

AIC n. 037134436 confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco