RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina AWP 5 mg compresse rivestite con film

Simvastatina AWP 10 mg compresse rivestite con film

Simvastatina AWP 20 mg compresse rivestite con film

Simvastatina AWP 40 mg compresse rivestite con film

Principio attivo: simvastatina 5 mg/10 mg/20 mg/40 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Simvastatina AWP 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di simvastatina

Simvastatina AWP 10 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 10 mg di simvastatina.

Simvastatina AWP 20 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina.

Simvastatina AWP 40 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Simvastatina AWP 5 mg compresse rivestite con film:

Simvastatina AWP 5 mg compresse rivestite con film sono gialle, oblunghe, biconvesse, senza linea di rottura, contrassegnate con "5" da un lato e "SVT" sull'altro.

Simvastatina AWP 10/20/40 mg compresse rivestite con film:

Simvastatina AWP 10/20/40 mg compresse rivestite con film, sono di colore bianco, oblunghe, biconvesse, con una linea di incisione su un lato, contrassegnate con "10", "20" o "40" su quel lato, e

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

con “SVT” sull’altro lato. Le compresse rivestite con film possono essere divise in due parti uguali mediante la linea di rottura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell’ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione di peso) è inadeguata.

Trattamento dell’ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta alla dieta o ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. aferesi dell’LDL) o se tali trattamenti non sono adeguati.

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normale o aumentato, come adiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L’intervallo di posologia è di 5-80 mg/die per via orale in dose singola alla sera. L’aggiustamento del dosaggio, se richiesto, deve essere apportato ad intervalli non inferiori alle 4 settimane, fino 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 grave ipercolesterolemia ed alto rischio di complicazioni cardiovascolari.

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipocolesterolizzante standard, e deve proseguire questa dieta durante il trattamento con ***Simvastatina AWP***. La dose iniziale abituale è di 10-20 mg/die somministrata in dose singola alla sera. I pazienti che richiedono una forte riduzione del C-LDL (più

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

del 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come riportato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base di risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio raccomandato di ***Simvastatina AWP*** è di 40 mg/die alla sera o 80 mg/die suddivisi in 3 singole dosi, 20 mg, 20 mg, ed una dose serale di 40 mg. In questi pazienti, ***Simvastatina AWP*** deve essere usata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. aferesi dell'LDL) o nel caso in cui questi trattamenti non fossero disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

La dose abituale di ***Simvastatina AWP*** è da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola alla sera nei pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata contemporaneamente alla dieta e all'esercizio fisico. Aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti con le modalità riportate sopra.

Terapia concomitante

Simvastatina AWP è efficace da sola o in combinazione con sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire o > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Nei pazienti in trattamento con ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, altri fibrati (ad eccezione del fenofibrato) o di dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina, contemporaneamente a ***Simvastatina AWP***, la dose di ***Simvastatina AWP*** non deve superare i 10 mg/die. Nei pazienti in trattamento con amiodarone o verapamil in concomitanza con ***Simvastatina AWP***, la dose di ***Simvastatina AWP*** non deve superare i 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Posologia nell'insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In pazienti con moderata insufficienza renale non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), i dosaggi superiori a 10 mg/die devono essere considerati con attenzione e, se ritenuto necessario, devono essere implementati con cautela.

Uso nei pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Uso nei bambini e negli adolescenti (10-17 anni di età)

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi allo stadio II o superiore della scala Tanner e ragazze almeno 1 anno post-menarca, 10-17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose abituale iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno alla sera. I bambini e gli adolescenti devono seguire un regime dietetico a basso contenuto lipidico prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve essere proseguita durante il trattamento con simvastatina.

La dose raccomandata è 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è di 40 mg/die. Le dosi devono essere personalizzate in base all'obiettivo raccomandato per la terapia secondo le raccomandazioni pediatriche relative al trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Eventuali aggiustamenti devono essere effettuati ad intervalli pari o superiori alle 4 settimane.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Malattia epatica attiva o aumento persistente e senza causa evidente dei valori delle transaminasi sieriche
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

- Somministrazione concomitante di potenti inibitori della CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, inibitori dell'HIV proteasi, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/Rabdomiolisi

La Simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, causa occasionalmente miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, associati ad aumenti della creatin kinasi (CK) di oltre dieci volte il limite normale più alto (ULN). In alcuni casi la miopatia può progredire in rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale acuta, secondaria alla mioglobinuria, molto raramente di esito fatale. Il rischio di miopatia è aumentato in caso di livelli elevati di attività inibitoria dell'HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. L'incidenza nelle sperimentazioni cliniche, nelle quali i pazienti erano attentamente monitorati e venivano esclusi alcuni prodotti medicinali in grado di provocare interazioni, è stata approssimativamente delle 0,03% a 20 mg, 0,08 % a 40 mg e 0,4% a 80 mg.

Misurazione dei livelli della Creatin Kinasi

La Creatin Kinasi (CK) non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di qualsiasi plausibile causa alternativa di aumento della CK, poiché questo rende difficile l'interpretazione del valore. Se i valori della CK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 x ULN), i livelli devono essere rimisurati 5/7 giorni dopo per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano il trattamento con simvastatina, o la cui dose di simvastatina è stata aumentata, devono essere avvisati del rischio di miopatia e devono riferire immediatamente ogni dolore muscolare, dolorabilità o debolezza senza causa evidente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Deve essere usata cautela nei pazienti con fattori di predisposizione alla rabdomiolisi. Al fine di poter stabilire un valore basale di riferimento, prima di iniziare un trattamento deve essere misurato un livello delle CK nelle seguenti situazioni:

- anziani (età >70 anni)
- insufficienza renale
- ipotiroidismo incontrollato
- anamnesi personale o familiare di alterazioni muscolari ereditarie
- anamnesi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool.

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in relazione al possibile beneficio, ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se un paziente ha in precedenza sperimentato un disturbo muscolare dovuto ad una statina od un fibrato, il trattamento con un diverso medicinale 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 si verifica dolore muscolare, debolezza o crampi mentre un paziente è trattato con una statina, devono essere misurati i livelli della CK. Se si riscontra che questi livelli, in assenza di un intenso esercizio fisico, sono significativamente elevati, (> 5 x ULN), il trattamento deve essere interrotto. Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidianamente, anche se i livelli della CK sono < 5 x ULN, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Se si sospetta una miopatia dovuta a qualsiasi altro motivo, il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi si risolvono e i livelli della CK ritornano alla normalità, può essere presa in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa, al dosaggio più basso e sotto stretto controllo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di un intervento chirurgico importante e qualora sopraggiungano gravi condizioni di tipo medico o chirurgico.

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato in maniera significativa dall'uso contemporaneo di simvastatina e potenti inibitori della CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi, nefazodone), come pure gemfibrozil, danazolo e ciclosporina (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta anche con l'uso contemporaneo di altri fibrati, dosi ipolipidemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina, o con l'uso contemporaneo di amiodarone o verapamil con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). C'è anche un lieve incremento del rischio quando il diltiazem è usato con la simvastatina 80 mg.

Di conseguenza, per quanto riguarda gli inibitori del CYP3A4, l'uso contemporaneo di simvastatina e itraconazolo, ketoconazolo, inibitori dell'HIV proteasi, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa durante il corso del trattamento. Inoltre, deve essere usata cautela nel combinare la simvastatina con alcuni inibitori delle CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il contemporaneo consumo di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitato.

La dose di simvastatina non deve superare i 10 mg al giorno nei pazienti che ricevono una terapia contemporanea con ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, o dosi ipolipidemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina. L'uso combinato di simvastatina con gemfibrozil deve essere evitato, a meno che non si ritenga che i benefici siano maggiori degli aumentati rischi di questa combinazione di medicinali. I benefici dell'uso combinato di simvastatina 10 mg al giorno e altri fibrati (tranne i fenofibrati),

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

niacina, ciclosporina o danazolo devono essere attentamente soppesati con i potenziali rischi di queste combinazioni (Vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Deve essere usata cautela quando si prescrivono fenofibrati con la simvastatina, poiché ogni agente può causare miopatia quando somministrato da solo.

L'uso combinato di simvastatina a dosi maggiori di 20 mg al giorno con amiodarone o verapamil deve essere evitato a meno che il beneficio clinico non sia ritenuto maggiore dell'aumentato rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Effetti epatici

Nelle sperimentazioni cliniche, si sono verificati aumenti persistenti (a > 3 x ULN) delle transaminasi sieriche in alcuni pazienti adulti che assumevano simvastatina. In questi pazienti, quando il trattamento con simvastatina è stato interrotto o terminato, i livelli di transaminasi generalmente si sono abbassati lentamente ai livelli di pre-trattamento.

Si raccomanda di eseguire analisi di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente quando indicato clinicamente. I pazienti titolati alla dose di 80 mg devono sottoporsi ad un test aggiuntivo prima della titolazione, 3 mesi dopo la titolazione alla dose di 80 mg e periodicamente in seguito (es. due volte l'anno) per il primo anno di trattamento. Una particolare attenzione va rivolta ai pazienti che sviluppano alti livelli di transaminasi sieriche, e in questi pazienti, le analisi devono essere ripetute prontamente e, in seguito, eseguite più frequentemente. Se i livelli di transaminasi mostrano una progressione, particolarmente se aumentano fino a 3 x ULN e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa.

Il prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano quantità notevoli di alcool.

Così come per altri agenti ipolipidemizzanti, sono stati riportati aumenti moderati (< 3 x ULN) delle transaminasi nel siero a seguito della terapia con simvastatina. Queste variazioni sono comparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, erano spesso transitorie, non erano accompagnate da alcun sintomo e non hanno richiesto una interruzione del trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati riferiti casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

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

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina in pazienti di età 10-17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti allo stadio II o superiore della scala Tanner e ragazze almeno 1 anno post-menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di esperienze avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. **In questa popolazione non sono state studiate dosi superiori a 40 mg.** In questo studio controllato limitato, non ci sono stati effetti rilevabili sulla crescita o sulla maturazione sessuale in ragazzi o ragazze adolescenti, né alcun effetto sulla lunghezza del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Le adolescenti di sesso femminile devono essere consigliate di adottare appropriati metodi contraccettivi durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età < 18 anni, l'efficacia e la sicurezza non sono state studiate per periodi di trattamento dalla durata > di 48 settimane e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni, né nei bambini in età pre-puberale e nelle ragazze pre-menarca.

Diabete mellito

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI>30kg/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.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, incluso rabdomiolisi, è aumentato durante l'uso contemporaneo di fibrati e niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die). Inoltre, esiste una interazione farmacocinetica con il gemfibrozil che si traduce in un incremento dei livelli plasmatici della simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati contemporaneamente, non c'è alcuna prova che il rischio di miopatia superi la somma dei rischi individuali di ciascun agente. Per altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni connesse al CYP3A4

Simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. Inibitori potenti del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando la concentrazione dell'attività inibitoria dell'HMG-CoA reduttasi nel plasma durante la terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi e nefazodone. La somministrazione contemporanea di itraconazolo ha provocato un incremento dell'esposizione all'acido simvastatinico (il metabolita attivo beta-idrossiacido) superiore a 10 volte. La telitromicina ha provocato un incremento dell'esposizione all'acido simvastatinico di 11 volte.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pertanto, la combinazione con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori dell'HIV proteasi, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento. Deve essere usata cautela nella combinazione di simvastatina con altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi viene aumentato dalla contemporanea somministrazione di ciclosporina in particolare con alti dosaggi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Per questo motivo, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg giornalieri nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali con ciclosporina. Nonostante il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina aumenta l'AUC dell'acido simvastatinico probabilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia/rabdmiolisi è aumentato dalla contemporanea somministrazione di danazolo con dosi più alte di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Gemfibrozil

Il Gemfibrozil aumenta l'AUC dell'acido simvastatinico di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione della via dell'acido glucuronico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Amiodarone e verapamil

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi viene aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone o verapamil con dosi elevate di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In una sperimentazione clinica in corso, è stata riportata miopatia nel 6% dei pazienti che hanno assunto simvastatina 80 mg e amiodarone.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Un'analisi delle sperimentazioni cliniche disponibili mostravano un'incidenza di circa l'1% di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg o 80 mg e verapamil. In uno studio farmacocinetico, l'uso contemporaneo con verapamil produceva un aumento di 2,3 volte dell'esposizione dell'acido simvastatinico, dovuto probabilmente in parte all'inibizione del CYP3A4. Per questo motivo, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno nei pazienti che assumono contemporaneamente amiodarone o verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia ritenuto maggiore dell'aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi.

Diltiazem

L'analisi delle sperimentazioni cliniche disponibili mostravano un'incidenza di circa l'1% di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 80 mg e diltiazem. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non era aumentato con l'uso contemporaneo di diltiazem (vedere paragrafo 4.4). In uno studio farmacocinetico, la somministrazione contemporanea di diltiazem ha prodotto un aumento di 2,7 volte dell'esposizione dell'acido simvastatinico, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Per questo motivo, la dose di simvastatina non deve eccedere i 40 mg al giorno nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia probabilmente maggiore dell'aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi.

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 di simvastatina alla sera ha prodotto altresì un aumento di 1,9 volte. Il consumo di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitato.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno condotto su volontari sani e l'altro su pazienti ipercolesterolemici, 20-40 mg al giorno di simvastatina potenziavano modestamente l'effetto degli anticoagulanti cumarinici: il

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

tempo di protrombina, riportato come rapporto internazionale normalizzato (INR), aumentava, da un valore basale di 1,7 a 1,8 e da 2,6 a 3,4 rispettivamente nei volontari e nei pazienti. Sono stati riportati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti trattati con anticougulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima dell'inizio della terapia con simvastatina e abbastanza frequentemente durante l'inizio della terapia per assicurarsi che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli usualmente raccomandati per i pazienti in cura con anticoagulanti cumarinici. Se viene cambiata o interrotta la dose di simvastatina, deve essere ripetuta la stessa procedura. Non si sono verificati episodi emorragici o cambiamenti del tempo di protrombina associati alla terapia con simvastatina in pazienti che non assumono anticoagulanti.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Di conseguenza, è improbabile che la simvastatina modifichi le concentrazioni plasmatiche di sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati eseguiti studi clinici controllati nelle donne in gravidanza. Sono stati segnalati rari casi di anomalie congenite a seguito dell'esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Comunque, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze, esposte durante il primo trimestre a ***Simvastatina AWP*** o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite era paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente per escludere un aumento di 2.5 volte o superiore di anomalie congenite sull'incidenza di base.

Sebbene non vi sia evidenza che l'incidenza di malattie congenite sulla prole di pazienti che assumono ***Simvastatina AWP*** od un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, sia diversa

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con ***Simvastatina AWP*** può ridurre i livelli fetali del mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo.

L'aterosclerosi è un processo cronico e, generalmente, la sospensione di medicinali ipolipidemizzanti durante la gravidanza ha un impatto lieve sul rischio a lungo termine associato alla ipercolesterolemia primaria. Per questi motivi, ***Simvastatina AWP*** non deve essere usato nelle donne in gravidanza, o che stiano tentando o che sospettino una gravidanza. Il trattamento con ***Simvastatina AWP*** deve essere sospeso per tutta la durata della gravidanza o fino a quando non ci sia la conferma che la donna non sia in gravidanza (Vedere paragrafo 4.3.).

Allattamento

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

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

Simvastatina AWP non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Comunque, durante la guida o l'uso di macchinari bisogna prendere in considerazione che nelle esperienze post-marketing sono stati riportati rari casi di vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi, riportati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing, sono state categorizzate basandosi su una valutazione della loro incidenza nel corso di grandi studi clinici, a lungo termine, controllati con placebo, incluso HPS e 4S, rispettivamente con 20.536 e 4.444 pazienti (vedi paragrafo 5.1). Per l'HPS, sono stati registrati unicamente gli effetti indesiderati gravi, così come i casi di mialgia e di aumento delle transaminasi sieriche e dei livelli di CK. Per il 4S, sono stati registrati tutti gli eventi avversi elencati sotto. Se le percentuali di incidenza della simvastatina

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

risultavano inferiori o simili a quelli del placebo in queste sperimentazioni, e se erano stati riportati simili rapporti spontanei di eventi ragionevolmente collegati, questi eventi avversi sono stati classificati come "raro".

Nello studio HPS (vedere paragrafo 5.1) che includeva 20.536 pazienti trattati con 40 mg/giornalieri di ***Simvastatina*** (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza erano comparabili tra i pazienti trattati con ***Simvastatina*** 40 mg e i pazienti trattati con placebo su una media di 5 anni di studio. Le percentuali di sospensione dovute agli effetti collaterali erano comparabili (4,8% nei pazienti trattati con ***Simvastatina*** 40 mg confrontati con il 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata < 0,1% nei pazienti trattati con ***Simvastatina*** 40 mg. Transaminasi elevate (> 3 x ULN confermate da test ripetuto) si sono verificate in 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con ***Simvastatina*** 40 mg confrontati con 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate come segue:

Molto comune (≥ 1/10),

Comune (≥ 1/100, < 1/10),

Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100),

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000),

Molto raro (< 1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<u>Patologie del sistema sanguigno e linfatico:</u>

Rari: anemia

<u>Patologie del sistema nervoso:</u>

Rari: cefalea, parestesia, capogiri, neuropatia periferica

<u>Patologie gastrointestinali:</u>

Rari: costipazione, dolore addominale, flautolenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie epatobiliari:

Rari: epatite/ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: rash, prurito, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e delle ossa:

Rari: miopatia , rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Rari: astenia.

Raramente, è stata riportata una sindrome da ipersensibilità apparente che ha incluso alcuni dei sintomi seguenti: angioedema, sindrome lupus simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, tempo di sedimentazione aumentato (aumento della VES), artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Esami diagnostici:

Raro: livelli sierici di transaminasi aumentati (alanina aminotransferasi, aspartate aminotransferasi, γ-glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 *Effetti epatici*), fosfatasi alcalina elevata; aumenti dei livelli sierici della CK (vedere paragrafo 4.4).

Con alcune statine sono stati riferiti i seguenti eventi avversi:

- disturbi del sonno, inclusi insonnia e incubi
- perdita di memoria
- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno≥ 5.6 mmol/L, BMI>30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini e adolescenti (10-17 anni)

In uno studio di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi allo stadio II o superiore della scala Tanner e ragazze almeno 1 anno post-menarca) di età 10-17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con il placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.9 Sovradosaggio

Finora, sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio; la più alta dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze. In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico. In tal caso, devono essere adottate misure terapeutiche sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della HMG-CoA reduttasi.

Codice ATC: C10A A01

Dopo l'ingestione per via orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida che possiede una potente attività di inibizione della HMG-CoA reduttasi (3 hydroxy – 3 methylglutaryl CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, una fase precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

È stato dimostrato che ***Simvastatina AWP*** riduce le concentrazioni di colesterolo LDL sia quando sono normali che quando sono aumentate. L'LDL deriva da una proteina a densità bassissima (VLDL) ed è catabolizzata principalmente dall'alta affinità con il recettore LDL. Il meccanismo che porta all'abbassamento delle LDL di ***Simvastatina AWP*** può coinvolgere sia la riduzione della

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

concentrazione del colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL, che porta ad una ridotta produzione e ad un incremento del catabolismo dell'C-LDL. Il trattamento con ***Simvastatina AWP*** produce anche una sostanziale diminuzione dell'apolipoproteina B. Inoltre, ***Simvastatina AWP*** aumenta moderatamente l'C-HDL e riduce il TG plasmatico. Come risultato di questi cambiamenti si riduce la frazione del colesterolo totale su quello HDL e dell'LDL su quello HDL.

Alto Rischio di Cardiopatia Coronarica (CHD) o Cardiopatia Coronarica esistente

Nell'Heart Protection Study (HPS), sono stati valutati gli effetti della terapia con ***Simvastatina AWP*** in 20.536 pazienti (età 40-80 anni), con o senza iperlipidemia, e con cardiopatia coronarica, altri disturbi occlusivi dell'arteria, o diabete mellito. In questo studio, 10.269 pazienti sono stati trattati con ***Simvastatina AWP*** 40 mg/giornalieri e 10.267 pazienti sono stati trattati con placebo per una durata media di 5 anni. All'inizio, 6.793 pazienti (33%) avevano livelli di C-LDL al di sotto di 116 mg/dl; 5.063 pazienti (25%) avevano livelli tra i 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8.680 pazienti (42%) avevano livelli superiori a 135 mg/dl.

Il trattamento con ***Simvastatina AWP*** 40 mg/giornalieri confrontato con placebo ha ridotto considerevolmente il rischio di tutte le cause di mortalità (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina contro 1.507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; p = 0,0003), dovuta ad una riduzione del 18% del tasso di mortalità per patologie coronariche (587 [5,7%] contro 707 [6,9%]; p = 0,0005; riduzione del 1,2% del rischio assoluto). La riduzione dei decessi non vascolari non ha raggiunto livelli statisticamente significativi. La ***Simvastatina AWP*** ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito che include MI non fatale o mortalità CDH), del 27% (p < 0,0001). La ***Simvastatina AWP*** ha ridotto la necessità di sottoporsi a procedure di rivascolarizzazione coronarica (incluso l'innesto di bypass aortocoronarico o angioplastica percutanea transluminale coronarica) e rivascolarizzazione periferica ed altre procedure di rivascolarizzazione non coronariche rispettivamente del 30% (p < 0,0001) e 16% (p = 0,006). La ***Simvastatina AWP*** ha ridotto il rischio di ictus del 25% (p < 0,0001), attribuibile ad una riduzione del 30% dell'ictus ischemico (p < 0,0001). Inoltre, nel sottogruppo di pazienti con diabete, la ***Simvastatina AWP*** ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari, incluse procedure di rivascolarizzazione periferica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(chirurgia o angioplastica), amputazione degli arti inferiori, o ulcere alle gambe del 21% (p = 0,0293). La riduzione proporzionale nella frequenza dell'evento era simile in ogni sottogruppo di pazienti studiato, inclusi quelli senza malattie coronariche, ma che avevano malattie delle arterie cerebrovascolari o periferiche, uomini e donne di età inferiore o superiore ai 70 anni all'inizio dello studio, con presenza o assenza di ipertensione, ed in particolare quelli con il colesterolo LDL al di sotto di 3,0mmol/l al momento dell'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con ***Simvastatina AWP*** sulla mortalità totale è stato valutato in 4.444 pazienti con CHD e con un livello basale di colesterolo totale di 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, i pazienti con angina o un precedente infarto del miocardio (MI) sono stati sottoposti ad una dieta, una terapia standard, e ***Simvastatina AWP*** 20-40 mg/die (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) per una durata media di 5,4 anni. La ***Simvastatina AWP*** ha ridotto il rischio di mortalità del 30%, (riduzione del rischio assoluto del 3,3%). Il rischio di morte per CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La ***Simvastatina AWP*** ha anche ridotto il rischio di avere eventi coronarici maggiori (morte per CHD più MI silente, non fatale, verificato in ambito ospedaliero) del 34%. Inoltre, la ***Simvastatina AWP*** ha ridotto significativamente il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacchi ischemici transitori) del 28%. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nella mortalità non cardiovascolare tra i gruppi.

<u>Ipercolesterolemia Primaria e Iperlipidemia Combinata</u>

In studi di valutazione dell'efficacia e sicurezza di simvastatina alla dose di 10, 20, 40 e 80mg al giorno in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL erano rispettivamente del 30%, 38%, 41% e 47%. In studi su simvastatina 40mg e 80mg su pazienti con iperlipidemia combinata (mista), le riduzioni medie dei trigliceridi erano rispettivamente del 28% e 33% (placebo: 2%), e gli incrementi medi del C-HDL erano rispettivamente del 13% e 16% (placebo: 3%).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In un studio in doppio cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi allo stadio II o superiore della scala Tanner e 76 ragazze almeno 1 anno post-menarca), 10-17 anni di età, (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati a simvastatina o placebo per 24 settimane (studio di base). L'inclusione nello studio ha richiesto un livello di LDL-C tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con livello di LDL-C >180 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) è stata di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg successivamente. Nell'estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati scelti per continuare la terapia e sono stati trattati con simvastatina 40 mg o placebo.

Simvastatina AWP ha ridotto in maniera significativa i livelli plasmatici di LDL-C, TG e Apo 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 LDL-C ottenuto era 124,9 mg/dL (intervallo: 64,0-289,0 mg/dL) nel gruppo **Simvastatina AWP** 40 mg rispetto a 207,8 mg/dL (intervallo: 128,0-334,0 mg/dL) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosaggio che aumentano da 10, 20 e fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), **Simvastatina AWP** ha ridotto l'LDL-C medio del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% rispetto al basale), Apo B del 32,4% (placebo: 0,5%) e i livelli mediani di TG del 7,9% (placebo: 3,2%) e ha aumentato i livelli di HDL-C medio dell'8,3% (placebo: 3,6%). I benefici a lungo termine di **Simvastatina AWP** sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH non sono noti. La sicurezza e l'efficacia di dosi al di sopra dei 40 mg al giorno non sono stati studiati 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

Simvastatina è un lattone inattivo che è prontamente idrolizzato *in vivo* al corrispondente beta-idrossiacido, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi nel plasma umano è molto lenta.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e subisce un'ampia estrazione epatica di primo passaggio. L'estrazione nel fegato dipende dal flusso sanguigno epatico. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. È stato trovato che la disponibilità del betaidrossiacido nella circolazione sistemica a seguito dell'assunzione di una dose orale di simvastatina era meno del 5% della dose. La massima concentrazione plasmatica degli inibitori attivi viene raggiunta circa 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione contemporanea di cibo non influisce sull'assorbimento.

Le farmacocinetiche di dosi singole e multiple di simvastatina hanno dimostrato che non vi è accumulo del medicinale dopo dosaggi multipli.

Distribuzione

Il legame della simvastatina e dei suoi metaboliti attivi alle proteine è > 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 i beta-idrossiacidi ed altri quattro metaboliti attivi. In seguito ad una somministrazione orale di simvastatina radioattiva a pazienti di sesso maschile, il 13% della radioattività è stata escreta nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rilevata nelle feci comprende il medicinale assorbito escreto nella bile,così come il farmaco non assorbito. A seguito di un'iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita media è stata di 1,9 ore. In media, solo lo 0,3% della dose IV è stata escreta nelle urine come inibitori.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sulla base di studi convenzionali sugli animali, riguardanti la farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, non ci sono altri rischi per i pazienti oltre a quelli previsti da parte del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate sia sul ratto che sul coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, sulle funzioni riproduttive o sullo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, talco, iprolosa, ipromellosa, magnesio stearato, antiossidante: butilidrossianisolo (E 320)

Agente colorante: titanio diossido (E 171).

Simvastatina AWP 5mg compresse rivestite con film in aggiunta: agente colorante: idrossido – ossido di ferro (III) x H_2O (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non ci sono incompatibilità note.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità è di 3 anni per tutte e quattro le formulazioni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister strip in PVC/PE/PVDC/alluminio

Blister strip in alluminio/poliammide/alluminio/PVC

Simvastatina AWP 5 mg compresse rivestite con film:

Confezioni originali contenenti 30, 50, 100 compresse rivestite con film

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Simvastatina AWP 10 mg compresse rivestite con film:

Confezioni originali contenenti 20 (solo per l'Italia), 30, 50, 100 compresse rivestite con film

Simvastatina AWP 20/ 40 mg compresse rivestite con film:

Confezioni originali contenenti 10, 28 (entrambe solo per l'Italia), 30, 50, 100 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.W.P. srl

Largo Donegani,, 2 Milano

ITALIA

8. **NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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