

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Simvastatina Pensa 10 mg contiene 10 mg di simvastatina;
Ogni compressa rivestita con film di Simvastatina Pensa 20 mg contiene 20 mg di simvastatina;
Ogni compressa rivestita con film di Simvastatina Pensa 40 mg contiene 40 mg di simvastatina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di Simvastatina Pensa 10 mg contiene 66 mg di lattosio monoidrato;
Ogni compressa rivestita con film di Simvastatina Pensa 20 mg contiene 131 mg di lattosio monoidrato;
Ogni compressa rivestita con film di Simvastatina Pensa 40 mg contiene 263 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Simvastatina Pensa 10 mg è una compressa rivestita con film, color pesca, ovale, biconvessa, con linea di frattura su un lato.

La linea di frattura è solo per facilitare la rottura per agevolare la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

Simvastatina Pensa 20 mg è una compressa rivestita con film, di color marrone chiaro, ovale, biconvessa.
Simvastatina Pensa 40 mg è una compressa rivestita con film, di color rosso mattone, ovale, biconvessa.

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 del peso) è inadeguata.

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

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo o normali o aumentati, come aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio e ad altra terapia cardioprotettiva (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg/die somministrati oralmente come dose singola alla sera. Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, debbono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane, sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati come singola dose alla sera. La dose di 80 mg è raccomandata soltanto nei pazienti con ipercolesterolemia di grado severo e ad alto rischio di

complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici alle dosi più basse e quando i benefici attesi sono superiori ai rischi potenziali (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta ipocolesterolemizzante standard e deve continuare questa dieta durante il trattamento con simvastatina. La dose iniziale abituale è di 10-20 mg/die somministrato come dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria un'ampia riduzione del C-LDL (più del 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere effettuati come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio iniziale raccomandato è di 40 mg/die di simvastatina alla sera. In questi pazienti la simvastatina deve essere utilizzata come aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

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

In pazienti che assumono simvastatina in concomitanza con fibrati diversi dal gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrati, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem in concomitanza a simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die.

Dosaggio nell'insufficienza renale

Non dovrebbero essere necessarie modifiche del dosaggio in pazienti con insufficienza renale moderata. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), dosaggi sopra 10 mg/die devono essere attentamente valutati e, se ritenuti necessari, utilizzati con cautela.

Uso negli anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Assunzione da parte di bambini e adolescenti (10 – 17 anni di età)

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e oltre e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno, 10-17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale abituale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno la sera. Bambini e adolescenti devono essere sottoposti a una dieta standard per la riduzione dei livelli di colesterolo prima di avviare il trattamento con simvastatina; tale dieta deve essere continuata durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo di dosaggio raccomandato è di 10-40 mg/giorno; la dose massima raccomandata è di 40 mg/giorno. Le dosi devono essere personalizzate conformemente all'obiettivo raccomandato della terapia,

come indicato nelle raccomandazioni per i trattamenti in pediatria (vedere paragrafo 4.4 e 5.1). La regolazione del dosaggio deve essere effettuata a intervalli di 4 settimane o più.

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Epatopatia in fase attiva o inesplorati innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della HIV proteasi, (es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi, causa occasionalmente miopia, che si manifesta con dolore muscolare, dolorabilità o debolezza con creatinichinasi (CK) sopra dieci volte il limite superiore della norma (LSN). La miopia a volte assume la forma di rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e si sono verificati molto raramente decessi. Il rischio di miopia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi nel plasma.

Come per altri inibitori della HMG-CoA riduttasi il rischio di miopia/rabdomiolisi è correlato alla dose. Nel database di uno studio clinico nel quale 41413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, 24747 pazienti (circa il 60%) dei quali sono stati arruolati in studi con un follow up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopia è stata circa 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die rispettivamente. In questi studi i pazienti sono stati accuratamente monitorati e alcuni medicinali interagenti sono stati esclusi.

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

Il rischio di miopia è maggiore nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto ad altre terapie a base di statine con simile efficacia nell'abbassamento delle LDL-C.

Pertanto, la dose di 80 mg di simvastatina deve essere usata solo in pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicanze cardiovascolari che non hanno raggiunto i loro obiettivi di trattamento con dosi minori, e quando i benefici attesi sono superiori ai rischi potenziali. In pazienti che assumevano simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente interagente, una dose più bassa di simvastatina o di un alternativo regime a base di statine con minore potenziale di interazione farmaco-farmaco deve essere utilizzato (vedere sotto "Misure per ridurre il rischio di miopia causata da interazioni con prodotti medicinali" e paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

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

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi Simvastatina Pensa deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Misurazione della creatinichinasi

La creatina chinasi (CK) non deve essere misurata dopo esercizio fisico intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa plausibile di aumento di CK poiché questo rende difficile l'interpretazione dei valori. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{LSN}$), i livelli devono essere rimisurati da 5 a 7 giorni dopo per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o la cui dose di simvastatina è stata aumentata, devono essere avvertiti del rischio di miopatia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza non spiegabili.

Cautela deve essere usata nei pazienti con fattori predisponenti per la rhabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore basale di riferimento, il livello di CK deve essere misurato prima di iniziare un trattamento nelle situazioni seguenti:

- anziani (età ≥ 65 anni)
- sesso femminile
- compromissione renale
- ipotiroidismo non controllato
- storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- precedente storia di tossicità muscolare con una statina o 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 precedentemente manifestato dei disordini muscolari con un fibrato o una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato con cautela. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{LSN}$), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se si verificano dolore muscolare, debolezza o crampi mentre un paziente sta ricevendo un trattamento con una statina, i suoi livelli di CK devono essere misurati. In caso di livelli significativamente elevati di CK ($> 5 \times \text{LSN}$), in assenza di esercizio fisico intenso, la terapia deve essere interrotta. Occorre considerare l'interruzione del trattamento, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i livelli di CK sono $< 5 \times \text{ULN}$. Se si sospetta una miopatia per qualsiasi altro motivo il trattamento deve essere interrotto.

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

Una più alta incidenza di miopatia è stata osservata nei pazienti titolati al dosaggio di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Sono raccomandate periodiche misurazioni della CK in quanto possono essere utili per individuare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna garanzia che tale monitoraggio impedisca la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di importanti interventi chirurgici maggiori o di elezione e quando interviene una qualsiasi condizione medica o chirurgica importante.

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della HIV proteasi (ad es. nelfinavir), nefazodone), così come con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.2). L'uso di questi prodotti medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con determinate dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, compresa la rabdomiolisi, può aumentare con la somministrazione concomitante di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5).

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della HIV proteasi (ad es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa durante il ciclo di trattamento. Inoltre, si deve usare cautela quando si associa simvastatina con certi altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

L'uso di simvastatina con gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg al giorno in pazienti che prendono simvastatina con altri fibrati, eccetto fenofibrato (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Si deve prestare cautela nel prescrivere il fenofibrato con la simvastatina, poiché ciascun agente può causare miopatia quando somministrato da solo.

L'uso combinato di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

I pazienti che assumono altri farmaci identificati come aventi un moderato effetto inibitorio su CYP3A4 in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumento del rischio di miopatia.

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

I medici che prescrivono una terapia combinata con simvastatina e dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico), o di prodotti contenenti niacina devono valutare 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 della terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale venga aumentata.

In un'analisi ad interim sugli esiti clinici di uno studio in corso, un comitato indipendente di controllo della safety ha identificato una incidenza superiore al previsto di miopatia in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinico/laropirant 2000 mg/40 mg. Pertanto, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti cinesi con simvastatina (in particolare dosi di 40 mg o superiori) co-somministrata con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico), o di prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con statine è dose-dipendente, l'uso di simvastatina 80 mg e dosi (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico), o di prodotti contenenti niacina non è raccomandato nei pazienti cinesi. Non è noto se vi sia un aumentato rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina co-somministrata con dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico), o di prodotti contenenti niacina.

La simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei 7 giorni successivi all'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti per i quali l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno ricevuto acido fusidico in associazione con statine (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico se presentano sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia con statine può essere re-introdotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, quando è necessario prolungare la terapia sistemica con acido fusidico ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità della co-somministrazione di Simvastatina Pensa e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretta sorveglianza medica.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 – 6.9 mmol/L, BMI > 30 Kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Effetti epatici

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

Si raccomanda che gli esami di funzionalità epatica vengano eseguiti prima che inizi il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stata stabilita una dose di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima del trattamento, 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con la dose di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (es. semestralmente) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere rivolta ai pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, ed in questi pazienti, le misurazioni devono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi danno prova di aumento, specialmente se questi si innalzano fino a 3 x LSN e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa. Si noti che le ALT possono derivare dai muscoli, pertanto un aumento di ALT e CK può indicare miopatia (vedere sopra miopatia/rhabdmiolisi).

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

Come con altri agenti ipolipemizzanti, innalzamenti moderati (< 3 x LSN) delle transaminasi sieriche sono stati riportati in seguito a trattamento con simvastatina. Questi cambiamenti sono apparsi subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono stati spesso transitori, non sono stati accompagnati da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia.

Polmonite interstiziale

Con alcune statine, inclusa simvastatina, in particolare nella terapia a lungo termine, sono stati riferiti casi di polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può comprendere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento della salute generale (spossatezza, perdita di peso e febbre). Qualora si sospetti lo sviluppo di polmonite interstiziale in un paziente, la terapia con la statina deve essere sospesa.

Popolazione pediatrica

Assunzione da parte di bambini e adolescenti (10 – 17 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina nei pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote è stata valutata in una sperimentazione clinica controllata in

ragazzi adolescenti in Stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno presentato un profilo di eventi avversi 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 si è presentato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale né nei ragazzi né nelle ragazze adolescenti, né alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. (vedere i paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1.) Durante la terapia con simvastatina, alle adolescenti di sesso femminile devono essere consigliati metodi contraccettivi adeguati (vedere paragrafo 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età < 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per periodi di trattamento di durata superiore a 48 settimane, e gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. Simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni, né in bambini in fase pre-puberale o bambine in età pre-menarcale.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi sulle interazioni sono stati effettuati solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, è aumentato durante la somministrazione concomitante con fibrati. Inoltre, vi è un'interazione farmacocinetica con gemfibrozil che risulta in livelli plasmatici aumentati di simvastatina (vedere sotto "Interazioni farmacocinetiche" e paragrafi 4.3 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali di ciascun agente. Per altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e di farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati a simvastatina co-somministrata con dosi lipidi-modificanti ($\geq 1\text{g/die}$) di niacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni per la prescrizione di agenti che danno luogo a interazioni sono riassunte nella sottostante tabella (ulteriori dettagli sono forniti nel testo; vedere anche paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate a un aumentato rischio di miopatia/rabdomiolisi

Agenti che danno luogo a interazioni	Raccomandazioni per la prescrizione
Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della HIV proteasi (ad es. nelfinavir) Nefazodone Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicato con simvastatina

Altri fibrati (escluso Fenofibrato)	Non superare i 10 mg di simvastatina al giorno
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem	Non superare i 20 mg di simvastatina al giorno
<u>Acido Fusidico</u>	Simvastatina non deve essere co-somministrata con acido fusidico.
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono gli inibitori del CYP3A4

Simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rhabdmiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi nel plasma durante la terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della HIV proteasi (ad es. nelfinavir), e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo è risultata in un incremento superiore a 10 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione al metabolita acido.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della HIV proteasi (ad es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata, così come gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa durante il ciclo di trattamento. Bisogna usare cautela quando si associa simvastatina con certi altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

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

Danazolo

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

Gemfibrozil

Il Gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte, forse a causa dell'inibizione della via della glicuronidazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

Amiodarone

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

Bloccanti dei Canali del Calcio

Verapamil

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

Amlodipina

I pazienti in trattamento con amlodipina in concomitanza con simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione al metabolita acido. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con amlodipina.

Moderati inibitori del CYP3A4

I pazienti che assumono altri farmaci identificati come aventi un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumentato rischio di miopatia.

Niacina (Acido nicotinico)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati a simvastatina co-somministrata con dosi (≥ 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) che modificano il quadro lipidico. In uno studio di farmacocinetica, la co-somministrazione di una singola dose di acido nicotinico a rilascio prolungato 2 g con simvastatina 20 mg ha determinato un modesto aumento delle AUC della simvastatina e della simvastatina acida e della Cmax delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla contemporanea assunzione di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (se si tratta di interazione farmacodinamica, farmacocinetica o entrambe) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno ricevuto questa associazione. Se il trattamento sistemico con acido fusidico è necessario, il trattamento con simvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina è risultata in un aumento di 7 volte nell'esposizione al metabolita acido. L'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera è risultata anche in un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata.

Colchicina

Sono stati riportati casi di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con insufficienza renale. È consigliato un attento monitoraggio clinico dei pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore del citocromo P450 3A4, i pazienti in terapia a lungo termine con rifampicina (ad esempio nel trattamento della tubercolosi), può verificarsi una perdita di efficacia di simvastatina. In uno studio farmacocinetico su volontari sani, l'area sotto la curva di concentrazione

plasmatica (AUC) per la simvastatina acida era diminuita 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 ci si aspetta che la simvastatina influenzi le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno in volontari sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20- 40 mg/die ha potenziato modestamente l'effetto degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina, riportato come International Normalized Ratio (INR), è aumentato da un valore al basale di 1,7 a 1,8 e da 2,6 a 3,4 negli studi sui volontari e sui pazienti, rispettivamente. Sono stati riportati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti che prendevano anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la simvastatina e abbastanza frequentemente durante le prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di simvastatina viene modificata od interrotta si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o a cambiamenti del tempo di protrombina in pazienti che non prendevano anticoagulanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La simvastatina è controindicata durante la 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 state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA riduttasi. Tuttavia, in un'analisi di circa 200 gravidanze seguite in prospettiva esposte durante il primo trimestre alla simvastatina o ad un altro inibitore della HMGCoA riduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite era paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento nelle anomalie congenite di 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti che prendevano la simvastatina od altri inibitori della HMG-CoA riduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un basso impatto sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, la simvastatina non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino di essere in stato di gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Poiché molti medicinali vengono escreti nel latte materno e a causa del potenziale di gravi reazioni avverse, le donne che assumono simvastatina non devono allattare i loro neonati (vedere paragrafo 4.3).

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

La simvastatina ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto in considerazione che sono state raramente riportate vertigini durante l'esperienza post-marketing.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi, che sono stati riportati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base della valutazione della loro incidenza nel corso di ampi studi clinici di lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20536 e 4444 pazienti, rispettivamente (vedere paragrafo 5.1). Nel caso dell'HPS sono stati registrati solo gli eventi avversi gravi così come mialgia, aumento delle transaminasi sieriche e di CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli eventi avversi elencati sotto. Questi eventi avversi sono stati classificati come "rari" se, in questi studi, la loro incidenza con simvastatina era inferiore o simile a quella con placebo e se le segnalazioni spontanee e ragionevolmente classificabili come correlabili con rapporto di causalità, erano simili.

Nell'HPS (vedere paragrafo 5.1) su 20536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10269) o placebo (n = 10267), i profili di sicurezza erano paragonabili fra pazienti trattati con simvastatina 40 mg e pazienti trattati con placebo durante una media di 5 anni dello studio. I tassi di interruzione dovuti ad effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia era < 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Transaminasi elevate (> 3 x LSN confermato attraverso test ripetuti) si sono verificate nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo il seguente criterio: molto comune (> 1/10), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1000$, < 1/100), raro ($\geq 1/10000$, < 1/1000), molto raro (< 1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema sanguigno e linfatico:

Raro: anemia

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso:

Raro: cefalea, parestesia, vertigine, neuropatia periferica

Molto raro: deficit di memoria

Non nota: Miastenia gravis

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali:

Raro: costipazione, dolore addominale, meteorismo, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite

Patologie epato-biliari:

Raro: epatite/ittero

Molto raro: insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: eruzione cutanea, prurito, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

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

Patologie dell'occhio

Non nota: miastenia oculare

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

Non nota: tendinopatia, a volte complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Raro: astenia

Patologie del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi

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

Esami diagnostici:

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

I seguenti eventi avversi aggiuntivi sono stati riportati con alcune statine:

- disturbi del sonno, compresi incubi
- perdita di 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 $>$ 30Kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica:

Bambini e adolescenti (10 – 17 anni di età)

In una sperimentazione della durata di 48 settimane su bambini e adolescenti (ragazzi in Stadio di Tanner II e superiore e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con Simvastatina era generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale non sono noti. Non sono al momento disponibili dati sufficienti per un trattamento di durata superiore a un anno (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori della HMG-CoA riduttasi

Codice ATC: C10A A01

Dopo ingestione orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida che ha una potente attività nell'inibire la HMG-CoA riduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril CoA riduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, uno step precoce e che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo.

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL della simvastatina può coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL, portando ad una produzione ridotta e ad un aumento del catabolismo di C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente durante il trattamento con simvastatina. Inoltre la simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di questi cambiamenti i rapporti tra C-totale e C-HDL e tra C-LDL e C-HDL sono ridotti.

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

Nell'Heart Protection Study (HPS) sono stati valutati gli effetti della terapia con simvastatina su 20536 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/die e 10.267 pazienti sono stati trattati con placebo per una durata media di 5 anni. 6.793 pazienti (33%) avevano livelli basali di C-LDL al di sotto di 116 mg/dl; 5.063 pazienti (25%) avevano livelli compresi fra 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8.680 pazienti (42%) avevano livelli superiori a 135 mg/dl.

Il trattamento con simvastatina 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina contro 1.507 [14,7%] per i pazienti ai quali era stato dato il 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 del rischio assoluto dell'1,2%). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composto comprensivo di IM non fatale o decessi per CHD) del 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il bisogno di sottoporsi a procedure di rivascolarizzazione coronarica (incluso l'impianto di by-pass dell'arteria coronarica o l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$), attribuibile a una riduzione del 30% di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre, all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari, incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso degli eventi era simile in ciascun sottogruppo di pazienti studiato, inclusi quelli senza coronaropatia ma che avevano una patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, uomini e donne, quelli con età sia al di sopra che sotto i 70

anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione, e particolarmente quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inizio.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo basale totale di 212-309 mg/dL (5,5- 8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, cure standard e simvastatina 20-40 mg/die (n = 2221) o placebo (n = 2223) per una durata mediana di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso per CHD del 30% (riduzione del rischio assoluto del 3,3%). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di avere eventi coronarici maggiori (decesso per CHD più IM non fatale accertato in ospedale e silente) del 34%. Inoltre la simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali più non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statistica significativa fra i gruppi nella mortalità non cardiovascolare.

Lo studio "Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine" (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg vs. 20 mg (follow-up medio 6,7 anni) sui principali eventi vascolari (MVEs: definiti come fatali CHD, non-fatali MI, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus fatale o non-fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con una storia di infarto del miocardio. Non c'era alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg (n = 1553; 25,7%) rispetto a simvastatina 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, IC 95% : 0,88-1,01. La differenza assoluta del colesterolo LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stato $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. I profili di sicurezza sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento, eccetto che l'incidenza di miopia è stata di circa 1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg in confronto al 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 i successivi anni di trattamento è stata di 0,1% circa.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

Studi clinici su bambini e adolescenti (10 – 17 anni di età)

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno) di età compresa tra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati a simvastatina o placebo per 24 settimane (studio di base). Per l'inclusione nello studio si richiedeva un livello basale di C-LDL compreso tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con un livello di C-LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno, la sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e quindi di 40 mg. 144 pazienti sono stati scelti per proseguire la terapia in uno studio di estensione a 24 settimane; e hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.

Simvastatina ha ridotto in modo significativo i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo B. I risultati dell'estensione a 48 settimane erano confrontabili a quelli osservati nello studio di base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio di C-LDL ottenuto era di 124,9 mg/dL (intervallo: 64,0 - 289,0 mg/dL) nel gruppo della Simvastatina 40 mg rispetto a 207,8 mg/dL (intervallo: 128,0 - 334,0 mg/dL) nel gruppo del placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (aumentando i dosaggi da 10, 20 fino a 40 mg/giorno a intervalli di 8 settimane), simvastatina ha ridotto il C-LDL medio del 36,8 % (placebo: innalzamento dell'1,1 % dal basale), l'Apo B del 32,4 % (placebo: 0,5 %), e i livelli medi di TG del 7,9 % (placebo: 3,2 %) e ha causato un innalzamento dei livelli medi di C-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 delle dosi superiori a 40 mg/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 mortalità e la morbilità nell'adulto non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate nell'adulto. Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a bambini e adolescenti.

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e subisce un'estensiva estrazione di primo passaggio epatico. L'estrazione nel fegato è dipendente dal flusso epatico di sangue. Il fegato è il sito di azione primario della forma attiva. La disponibilità del 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 approssimativamente 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento. La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcuna accumulazione del medicinale dopo dosi multiple.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche della simvastatina e del suo metabolita attivo 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 il beta-idrossiacido e quattro addizionali metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del medicinale assorbito escreti nella bile così come il medicinale non assorbito. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita durava in media 1,9 ore. Una media soltanto 0,3% della dose IV è stata escreta nelle urine come inibitori.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi animali convenzionali riguardo alla farmacodinamica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità e carcinogenicità, non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli attesi a causa del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate sia nel ratto che 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:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Amido di mais pregelatinizzato
Idrossianisolo butilato(E320)
Acido ascorbico (E300)
Acido citrico (E330)
Silice colloidale anidra (E551)

Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa(E464)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Trietil citrato (E1505)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Povidone K-30

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Alluminio.
Confezioni da: 10, 20 e 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti dal medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Towa Pharmaceutical S.p.A. - Via Enrico Tazzoli, 6 - 20154 Milano – Italia

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

Simvastatina Pensa 10 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC n° 038051013
Simvastatina Pensa 10 mg compresse rivestite con film – 20 compresse AIC n° 038051025
Simvastatina Pensa 10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse AIC n° 038051037
Simvastatina Pensa 20 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC n° 038051049
Simvastatina Pensa 20 mg compresse rivestite con film – 20 compresse AIC n° 038051052
Simvastatina Pensa 20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse AIC n° 038051064
Simvastatina Pensa 40 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC n° 038051076
Simvastatina Pensa 40 mg compresse rivestite con film – 20 compresse AIC n° 038051088
Simvastatina Pensa 40 mg compresse rivestite con film – 28 compresse AIC n° 038051090

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04 febbraio 2008/ 18 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco