

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Bluefish 10 mg compresse rivestite con film

Simvastatina Bluefish 20 mg compresse rivestite con film

Simvastatina Bluefish 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di simvastatina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di simvastatina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di simvastatina.

Eccipiente: lattosio monoidrato

Una compressa rivestita con film contiene 70 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa rivestita con film contiene 140 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa rivestita con film contiene 280 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Simvastatina Bluefish compresse da 10 mg:

Compresse rivestite con film di colore rosa chiaro, di forma rotonda e biconvessa, con inciso "A" su un lato e "01" sull'altro lato.

Simvastatina Bluefish compresse da 20 mg:

Compresse rivestite con film di colore rosa chiaro, di forma rotonda e biconvessa, con inciso "A" su un lato e "02" sull'altro lato.

Simvastatina Bluefish compresse da 40 mg:

Compresse rivestite con film di colore rosa, di forma rotonda e biconvessa, con inciso "A" su un lato e "03" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL-afèresi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

Prevenzione cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera. Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, debbono essere fatti a intervalli di non meno di 4 settimane sino a un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico con i dosaggi inferiori e quando i benefici superano i possibili rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ipercolesterolemia

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Prevenzione cardiovascolare

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

Terapia concomitante

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

Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazolo, gemfibrozil o altri fibrati (eccetto il fenofibrato) in concomitanza con Simvastatina Bluefish, il dosaggio di Simvastatina Bluefish non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone o verapamil in concomitanza con Simvastatina Bluefish, il dosaggio di quest'ultimo non deve superare i 20 mg/die. In pazienti che assumono contemporaneamente Simvastatina Bluefish e diltiazem o amlodipina, il dosaggio di Simvastatina Bluefish non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Dosaggio nell'insufficienza renale

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

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

Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Uso nei bambini e negli adolescenti (età compresa tra 10 e 17 anni)

Nei bambini e negli adolescenti (nei maschi nello stadio di Tanner II e superiore e nelle femmine in post-menarca da almeno 1 anno, età compresa tra 10 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale abituale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno alla sera. Bambini e adolescenti devono iniziare una dieta standard a basso contenuto di colesterolo prima di iniziare il trattamento con simvastatina; questa dieta deve proseguire durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo di dosi raccomandato è di 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è di 40 mg/die. Le dosi devono essere individualizzate in base all'obiettivo della terapia come indicato nelle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Aggiustamenti possono essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinar), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Miopatia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, occasionalmente causa miopatia, che si manifesta con dolore, sensibilità o debolezza muscolare associati a innalzamento della creatin-kinasi (CK) oltre 10 volte il limite superiore della norma.

La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e molto raramente si sono verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia aumenta in presenza di alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. In un database di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, 24.747 dei quali (circa il 60%) sono stati arruolati in studi con un follow-up medio di almeno 4 anni, l'incidenza della miopatia è risultata all'incirca dello 0,03%, 0,08% e 0,61% rispettivamente con 20, 40 e 80 mg/die. In questi studi i pazienti sono stati accuratamente tenuti sotto controllo e sono stati esclusi alcuni medicinali in grado di provocare interazioni.

In uno studio clinico in cui pazienti con una storia di infarto al miocardio sono stati trattati con simvastatina 80mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatie è stata approssimativamente dell' 1,0% rispetto allo 0,02% nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente metà di questi casi di miopatie sono avvenuti nel primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatie in ciascuno degli anni seguenti di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Misurazione della creatinichinasi

La creatinichinasi (CK) non deve essere misurata dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi plausibile causa alternativa di aumento della CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il limite superiore della norma), questi vanno rimisurati entro 5-7 giorni per la conferma dei risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano il dosaggio della stessa devono essere informati del rischio di miopatia e istruiti a segnalare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, sensibilità o debolezza muscolare non spiegabile.

È necessario agire con cautela nei pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

- anziani (età \geq 65 anni)
- donne
- disfunzione renale
- ipotiroidismo non controllato
- storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- abuso di alcol.

Nei casi suddetti, il rischio correlato al trattamento deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, e si raccomanda uno stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disturbi muscolari durante il trattamento con un fibrato o una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte i limiti superiori della norma), non si deve iniziare il trattamento.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con una statina il paziente riferisce la comparsa di dolore, debolezza o crampi occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (> 5 volte i limiti superiori della norma) in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano si deve considerare l'interruzione del trattamento, anche se i valori di CK sono < 5 volte i limiti superiori della norma. In caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo è necessario interrompere il trattamento.

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

Una più alta percentuale di miopatia è stata osservata in pazienti trattati con il dosaggio da 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda la misurazione periodica dei livelli di CK, dato che quest'ultima può essere utile per identificare casi subclinici di miopatia. Ciononostante, non c'è sicurezza che questo monitoraggio possa prevenire l'insorgenza di miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di importanti interventi chirurgici di elezione e al sopraggiungere di patologie mediche o chirurgiche di rilievo.

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

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati, o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio è aumentato dall'uso concomitante di diltiazem o amlodipina con simvastatina 80 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può aumentare con la somministrazione di acido fusidico in concomitanza con le statine (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

L'uso concomitante di simvastatina a dosaggi superiori a 40 mg/die con diltiazem o amlodipina deve essere evitato, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

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

I medici che prendono in considerazione l'uso della terapia combinata con simvastatina e niacina (acido nicotinico) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina, devono attentamente valutare i potenziali rischi e benefici di tale terapia, ed i pazienti devono essere scrupolosamente monitorati per qualunque segno e sintomo di dolore muscolare, sensibilità o debolezza, in particolare durante i primi mesi di terapia e quando la dose di uno dei medicinali viene aumentata.

In un'analisi ad interim di uno studio di valutazione dei risultati clinici in svolgimento, un comitato indipendente per il controllo della sicurezza ha individuato un'incidenza superiore di miopatia rispetto a quanto atteso nei pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg ed acido nicotinico/laropiprant 2000 mg/40 mg. Pertanto, è necessaria cautela nel trattamento di pazienti cinesi quando la simvastatina (in particolare a dosi pari a 40 mg o superiori) viene co-somministrata con niacina (acido nicotinico) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con le statine è dose-correlato, l'uso di simvastatina 80 mg con niacina (acido nicotinico) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o con prodotti contenenti niacina non è raccomandato nei pazienti cinesi. Non è noto se sussista un aumento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in co-somministrazione con niacina (acido nicotinico) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o con prodotti contenenti niacina.

Se è dimostrata la necessità dell'associazione, i pazienti che assumono acido fusidico e simvastatina devono essere sottoposti a un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.5). Si può prendere in considerazione una sospensione temporanea della terapia con simvastatina.

Effetti a livello epatico

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

Si raccomanda di eseguire gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti a un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio di 80 mg e in seguito con cadenza periodica (per es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta ai pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche: in questi pazienti le rilevazioni devono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più di frequente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano una progressione, specialmente se aumentano fino a tre volte il limite superiore della norma e sono persistenti, il farmaco deve essere sospeso.

Il medicinale deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità considerevoli di alcol.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia polmonare interstiziale

Casi di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, inclusa simvastatina, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere dispnea, tosse non-produttiva e deterioramento delle condizioni generali di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete Mellito

Vi sono evidenze che indicano che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia ed in alcuni pazienti, ad elevato rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, viene controbilanciato dalla riduzione del rischio vascolare indotto dalle statine, e pertanto non costituisce di per sé una ragione per interrompere il trattamento a base di statine. I pazienti a rischio (livelli di glucosio a digiuno compresi tra 5,6 e 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², aumento del livello dei trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia clinicamente che dal punto di vista biochimico secondo le linee guida nazionali.

Uso nei bambini e negli adolescenti (età compresa tra 10 e 17 anni)

Sicurezza ed efficacia della simvastatina in pazienti di età compresa tra i 10 e i 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in studi clinici controllati in adolescenti maschi in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno 1 anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno manifestato un profilo di eventi avversi generalmente simile ai pazienti trattati con placebo. **Dosi maggiori di 40 mg non sono state studiate in questo tipo di popolazione.** In questo studio controllato limitato, non sono stati riscontrati effetti rilevanti sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti maschi o femmine o effetti sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Si deve consigliare alle ragazze adolescenti di usare opportuni metodi contraccettivi durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore a 18 anni, efficacia e sicurezza non sono state studiate per periodi superiori alle 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 in bambini in età pre-puberale e ragazze in età pre-menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

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

Interazioni farmacocinetiche

La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione di farmaci interagenti (il testo fornisce ulteriori dettagli; vedere anche paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate a un aumento del rischio di miopatia/rhabdomiolisi
--

Farmaci interagenti	Raccomandazioni prescrittive
<i>Inibitori potenti del CYP3A4:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (come nelfinavir) Nefazodone	Controindicati con la simvastatina
Gemfibrozil	Evitare, ma se necessario non superare i 10 mg/die di simvastatina
Ciclosporina Danazolo Altri fibrati (eccetto il fenofibrato)	Non superare i 10 mg/die di simvastatina
Amiodarone Verapamil	Non superare i 20 mg/die di simvastatina
Diltiazem Amlodipina	Non superare i 40 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	È necessario un attento monitoraggio dei pazienti. Si può prendere in considerazione una sospensione temporanea della terapia con simvastatina.
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo durante l'assunzione di simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni che coinvolgono inibitori del CYP3A4

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

Pertanto l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (come nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa la simvastatina ad alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di ciclosporina, in particolare con i dosaggi più alti di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 10 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con ciclosporina. La ciclosporina, tramite un meccanismo non completamente compreso, ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA

reduzzati. L'aumento dell'AUC della simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di danazolo con le dosi più elevate di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Gemfibrozil

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

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con l'assunzione contemporanea di amiodarone e dosi più elevate di 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 nei pazienti in trattamento concomitante con amiodarone, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

Calcio-Bloccanti

- *Verapamil*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la somministrazione concomitante di verapamil e simvastatina alla dose di 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di verapamil ha prodotto un aumento di 2,3 volte dell'esposizione alla simvastatina acida, presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con verapamil, a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

- *Diltiazem*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta con la somministrazione contemporanea di diltiazem e simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Il rischio di miopatia nei pazienti che assumono simvastatina 40 mg non viene aumentato dall'uso concomitante di diltiazem (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione a simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che i benefici clinici attesi siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

- *Amlodipina*

I pazienti che assumono amlodipina trattati contemporaneamente con simvastatina 80 mg presentano un aumento del rischio di miopatia. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumono simvastatina alla dose di 40 mg non viene aumentato dall'uso concomitante di amlodipina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte nell'esposizione a simvastatina acida. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 40 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con amlodipina, a meno che i benefici clinici attesi siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi.

Niacina (acido nicotinic)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla somministrazione concomitante di simvastatina e niacina (acido nicotinic) a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione di una singola dose di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e simvastatina 20 mg ha prodotto un aumento modesto dell'AUC della simvastatina e della simvastatina acida, come pure della C_{max} delle concentrazioni plasmatiche della simvastatina acida.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia può aumentare con la somministrazione di acido fusidico in concomitanza con le statine, compresa la simvastatina. Casi isolati di rabdomiolisi sono stati riportati con la simvastatina. Si può prendere in considerazione una sospensione temporanea della terapia con simvastatina. Se è dimostrata la necessità dell'associazione, i pazienti che assumono acido fusidico e simvastatina devono essere sottoposti a un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P4503A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di 1 litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo a un aumento di 7 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo a un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitato.

Colchicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con insufficienza renale. Si consiglia pertanto un attento monitoraggio clinico dei pazienti che assumono tale associazione.

Rifampicina

Dato che la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con rifampicina (per esempio per il trattamento della tubercolosi) possono andare incontro ad una perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio farmacocinetico su volontari sani, l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) relativa alla simvastatina acida si è ridotta del 93% in seguito alla somministrazione contemporanea di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa un'azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P4503A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno in volontari sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come Rapporto Internazionale Normalizzato [International Normalized Ratio (INR)] è aumentato da un valore basale di 1,7 a 1,8 e da un valore basale di 2,6 a 3,4 rispettivamente nello studio sui volontari e in quello sui pazienti. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia, in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici.

Se il dosaggio di simvastatina viene modificato o interrotto si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica relativa a circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre alla simvastatina o a un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente a escludere un aumento delle anomalie congenite pari a 2,5 volte o più rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con simvastatina o altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo.

L'aterosclerosi è un processo cronico e di norma l'interruzione dell'assunzione di medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, la Simvastatina non deve essere usata nelle donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o che sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con Simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato accertato 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 dei potenziali rischi di reazioni avverse gravi, le donne che assumono simvastatina non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

Simvastatina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante la guida o l'utilizzo di macchinari, tuttavia, si deve tenere conto del fatto che in rari casi durante le esperienze post-marketing è stata segnalata l'insorgenza di capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi, segnalati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base della valutazione dei tassi di incidenza nel corso di ampi studi clinici a lungo termine, controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S, rispettivamente con 20.536 e 4.444 pazienti (vedere paragrafo 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo gli eventi avversi gravi oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e della CK. Per quanto riguarda il 4S, sono stati registrati tutti gli eventi avversi sotto elencati. Quando i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina sono risultati minori o simili a quelli relativi al placebo in questi studi, e le segnalazioni spontanee sono apparse ragionevolmente similari per rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nello studio HPS (vedere paragrafo 5.1) che ha coinvolto 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o con placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili tra i pazienti trattati con simvastatina 40 mg e i pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuti a effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg.

Elevati livelli di transaminasi (superiori a 3 volte il limite superiore della norma confermati da test ripetuti) sono stati osservati 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 effetti indesiderati sono classificate come segue:

molto comune (> 1/10),
comune (\geq 1/100, <1/10),
non comune (\geq 1/1.000, <1/100),
raro (\geq 1/10.000, <1/1.000),
molto raro (< 1/10.000),
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: anemia

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso:

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica

Molto raro: compromissione della memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite/ittero

Molto raro: insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

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

*In uno studio clinico, la miopia è insorta comunemente nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20 mg/die (rispettivamente 1,0% vs 0,02%).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Raro: astenia

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

Esami diagnostici:

Raro: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamyl transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 *Effetti a livello epatico*), fosfatasi alcalina elevata; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere paragrafo 4.4).

Con alcune statine sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

- disturbi del sonno, inclusi incubi
- disfunzioni sessuali
- perdita della memoria
- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m², aumento dei livelli di trigliceridi, anamnesi di ipertensione)

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)

In uno studio della durata di 48 settimane su bambini e adolescenti (maschi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), la sicurezza e il profilo di tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale sono sconosciuti. Non sono attualmente disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, sono stati segnalati pochi 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 adottati trattamenti sintomatici e misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della HMG-CoA reduttasi

Codice ATC: C10A A01

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

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

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

Nell' Heart Protection Study (HPS) sono stati studiati gli effetti della terapia con simvastatina su 20.536 pazienti (40-80 anni), con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio 10.269 pazienti sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die e 10.267 pazienti con placebo per una durata media di 5 anni. Al basale, 6.793 pazienti (33%) avevano livelli 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 rispetto al placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1.507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), dovuto ad una riduzione del 18% del tasso di morte coronarica (587 [5,7%] vs 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2% del rischio assoluto). La riduzione dei decessi non vascolari non ha raggiunto la significatività statistica. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di infarto del miocardio non fatale e decesso da cardiopatia coronarica) del 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il ricorso a procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi l'innesto di bypass arteriocoronarico e l'angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica rispettivamente del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$). La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$), attribuibile ad una riduzione del 30% dell'ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti diabetici, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicanze macrovascolari, incluse le procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), le amputazioni degli arti inferiori o le ulcere alle gambe, del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo di pazienti studiati, inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o con arteriopatia periferica, donne e uomini, quelli con età al di sotto o al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, quelli con presenza o assenza di ipertensione e marcatamente quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/l all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e colesterolo totale iniziale di 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e simvastatina 20-40 mg/die ($n = 2.221$) o placebo ($n = 2.223$) per una durata mediana di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di morte 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 ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (morte per CHD più IM non fatale silente accertato in ospedale) del 34%. Inoltre la simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statisticamente significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Lo Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina alla dose di 80 mg rispetto alla dose di 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVEs, definiti come CHD fatale, infarto miocardico (IM) non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus non fatale o fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto miocardico. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi analizzati; simvastatina 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) vs. simvastatina 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 - 1,01. La differenza assoluta nei valori di C-

LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento, eccetto per l'incidenza della miopia che è risultata pari a circa l'1,0% nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% nei pazienti trattati con simvastatina alla dose di 20 mg. Circa la metà di questi casi di miopia si è verificata nel corso del primo anno di terapia. L'incidenza di miopia nel corso di ogni anno successivo di trattamento è stata di circa lo 0,1%.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

Studi clinici in bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni)

In uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, 175 pazienti (99 ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e 76 ragazze in post-menarca da almeno 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni (età media 14,1) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati per il trattamento con simvastatina o placebo per 24 settimane (studio di base). Il criterio di inclusione nello studio richiedeva un livello basale di C-LDL compreso tra 160 e 400 mg/dL ed almeno un genitore con un livello di C-LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio della simvastatina (una volta al giorno di sera) è stato di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e successivamente 40 mg. In un'estensione dello studio di ulteriori 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per continuare la terapia ed hanno ricevuto simvastatina alla dose di 40 mg o placebo.

La simvastatina ha ridotto in modo significativo i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo B. I risultati ottenuti nell'estensione a 48 settimane sono stati comparabili a quelli osservati nello studio di base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio di C-LDL raggiunto è stato di 124,9 mg/dL (range: 64.0 – 289.0 mg/dL) nel gruppo trattato con simvastatina 40 mg rispetto a 207,8 mg/dL (range: 128.0-334.0 mg/dL) nel gruppo trattato con placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosaggio crescente da 10, 20 sino a 40 mg al giorno a intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto i livelli medi di C-LDL del 36.8% (placebo: aumento dell'1.1% rispetto al basale), di Apo B del 32.4% (placebo: 0.5%) e i livelli mediani di TG del 7.9% (placebo: 3.2%) ed ha aumentato i 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 sono sconosciuti.

La sicurezza e l'efficacia delle dosi superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nei bambini al fine di ridurre la morbilità e la mortalità negli stessi da adulti non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta a un estensivo processo di estrazione primaria a livello epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è la sede principale di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere inferiore al 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta circa 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 alcun accumulo del medicinale dopo somministrazione multipla.

Distribuzione

La simvastatina e il suo metabolita attivo si legano alle proteine in misura superiore al 95%.

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e altri quattro metaboliti attivi. Dopo una somministrazione orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine e il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del medicinale assorbito escreti nella bile, oltre alla quota non assorbita. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. In media solo lo 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come inibitore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenesi sugli animali non vi sono altri rischi per il paziente oltre a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Idrossianisolo butilato (E 320)

Acido ascorbico (E 300)

Acido citrico monoidrato (E 330)

Cellulosa microcristallina (E 460a)

Amido di mais pregelatinizzato

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E 470B)

Film di rivestimento:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa (E 464)

Titanio diossido (E171)

Talco (E 553b).

Ossido di ferro giallo (E 172) - (per 10/20 mg)

Ossido di ferro rosso (E 172) - (per 10/20/40 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PE/PVdC/alluminio con 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB,
Torsgatan 11
SE-111 23 Stoccolma, Svezia.

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

039268014 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268026 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268038 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268040 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268053 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268065 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268077 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268089 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268091 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268103 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268115 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268127 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268139 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268141 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268154 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268166 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268178 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268180 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268192 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

039268204 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268216 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268228 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268230 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268242 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268255 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268267 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
039268279 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO