RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
XIPOCOL 10 mg compresse rivestite con film
XIPOCOL 20 mg compresse rivestite con film
XIPOCOL 40 mg compresse rivestite con film

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
XIPOCOL 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
principio attivo: simvastatina 10 mg

XIPOCOL 20 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
principio attivo: simvastatina 20 mg

XIPOCOL 40 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
principio attivo: simvastatina 40 mg
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa da 10 mg contiene 70,7 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa da 20 mg contiene 141,5 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa da 40 mg contiene 283,0 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Ipercolesterolemia
Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
L'intervallo posologico è 5-80 mg/die di simvastatina somministrati per via orale in dose singola alla sera.
Aggiustamenti della dose, se richiesti, devono essere fatti a intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote
Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, la dose iniziale raccomandata è XIPOCOL 40 mg/die alla sera. In questi pazienti XIPOCOL deve essere utilizzato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.
Nei pazienti che assumono lomitapide in concomitanza con XIPOCOL, la dose di XIPOCOL non deve superare 40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Prevenzione cardiovascolare
La dose abituale di XIPOCOL va da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola alla sera in pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata simultaneamente alla dieta e all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti della dose, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Terapia concomitante
XIPOCOL è efficace da solo o in associazione ai sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire o più di 2 ore prima o più di 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono XIPOCOL in concomitanza a fibrati, diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, la dose di XIPOCOL non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil, diltiazem o prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir in concomitanza a XIPOCOL, la dose di XIPOCOL non deve superare i 20 mg/die (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Danno renale
Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con danno renale moderato.
In pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), dosi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutate e, se ritenute necessarie, somministrate con cautela.
Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose.
Popolazione pediatrica
Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno, dai 10 ai 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg/die somministrata in dose singola alla sera. I bambini e gli adolescenti devono essere posti in regime di dieta standard ipocolesterolemica prima di iniziare il trattamento con simvastatina; occorre continuare questa dieta durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo posologico raccomandato è 10-40 mg/die; la dose massima raccomandata è 40 mg/die. Le dosi devono essere individualizzate in base all'obiettivo terapeutico raccomandato secondo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati a intervalli di 4 o più settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'esperienza con XIPOCOL nei bambini in età prepuberale è limitata.

Modo di somministrazione
XIPOCOL va somministrato per via orale. XIPOCOL può essere somministrato come dose singola alla sera.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo 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 potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con IF omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di XIPOCOL > 40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 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 muscolari associati a innalzamenti dei livelli della creatinchinasi (CK) di oltre dieci volte il limite superiore della norma (LSN). 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 è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma (cioè elevati livelli plasmatici di simvastatina e simvastatina acida), che possono essere dovuti, in parte, a farmaci interagenti che interferiscono con il metabolismo e/o le vie del trasportatore della simvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici nei quali 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, 24.747 pazienti (circa il 60%) dei quali arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03%, 0,08% e 0,61% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni medicinali interagenti sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto a un'incidenza dello 0,02% riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die.
Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopatia è più elevato nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto alle altre terapie a base di statine con efficacia simile nel ridurre il C-LDL. Pertanto, la dose di 80 mg di XIPOCOL deve essere usata soltanto in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi del trattamento con dosi più basse e quando ci si aspetta che i

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usato una dose più bassa di XIPOCOL o un regime alternativo a base di statine con un più basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco (vedere sotto *Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con medicinali* e i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.5).
In uno studio clinico nel quale pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die (follow-up mediano di 3,9 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,05 % per i pazienti non cinesi (n = 7.367) rispetto allo 0,24 % per i pazienti cinesi (n = 5.468). Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, si deve usare cautela quando si prescrive la simvastatina a pazienti asiatici e si deve necessariamente utilizzare la dose più bassa.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto
La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina acida e accrescere il rischio di miopatia e rabdomiolisi. Una ridotta·funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, hanno un'aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato a un alto dosaggio (80 mg) di simvastatina è di circa l'1 % in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele C omozigote (detto anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15 % di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5 %. Il rischio relativo è 0,3 % in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione beneficio-rischio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti e le alte dosi, in quelli in cui si riscontra il genotipo CC, dovrebbero essere evitate. Tuttavia, l'assenza di questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.

Misurazione dei livelli di creatinchinasi
I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 x LSN) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per conferma dei risultati.

Prima del trattamento
Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina, o che aumentano le dosi della stessa, devono essere informati del rischio di miopatia e istruiti a segnalare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, sensibilità o debolezza muscolari non spiegabili.

Si deve agire con cautela con i 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 ≥ 65 anni).
- Sesso femminile.
- Danno renale.
- Ipotiroidismo non controllato.
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari.
- Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Abuso di alcol.

In tali situazioni, occorre valutare il rischio del trattamento in relazione al possibile beneficio e si raccomanda un monitoraggio clinico. 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 x LSN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento
Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (> 5 x LSN), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Occorre considerare l'interruzione del trattamento, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultano < 5 x LSN. Occorre interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

Miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)
Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine.
L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine (vedere paragrafo 4.8).
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 alla dose più bassa e sotto stretto monitoraggio.

In pazienti titolati alla dose di 80 mg è stato riscontrato un più alto tasso d'incidenza di miopatia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente poiché essi possono essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna certezza che tale monitoraggio possa prevenire la miopatia.

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

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con 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, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat) e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem e alcune dosi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con statine (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con IF omozigote, questo rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Di conseguenza, per quanto riguarda gli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante il corso del trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa la simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Deve essere evitata l'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina.

L'uso di simvastatina e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia con simvastatina e altri fibrati, eccetto il fenofibrato (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5).

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

La simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni di acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.
La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg/die con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato. Nei pazienti con IF omozigote, l'uso combinato di simvastatina a dosi superiori a 40 mg/die con lomitapide deve essere evitato (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).
I pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumento del rischio di miopatia. In caso di co-somministrazione di simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 2-5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose di simvastatina. Per alcuni moderati inibitori del CYP3A4 ad esempio il diltiazem, e raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori di BCRP (ad es., elbasvir e grazoprevir) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia; pertanto, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di simvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata; tuttavia**, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con**

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.
In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che ha coinvolto pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare e con livelli di C-LDL ben controllati con simvastatina 40 mg/die con o senza ezetimibe 10 mg, non vi è stato alcun beneficio aggiuntivo sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥1 g/die).

Pertanto, i medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono soppesare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno o sintomo di dolore, sensibilità, o debolezza muscolare, in particolare durante i mesi iniziali della terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale viene aumentata.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,24 % per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10 mg/40 mg rispetto all'1,24 % per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10 mg/40 mg co-somministrate con acido nicotinico/laropiprant 2.000 mg/40 mg a rilascio modificato. Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, poiché l'incidenza di miopatia è più alta nei pazienti cinesi rispetto ai non cinesi, la somministrazione concomitante di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlato alla niacina. Sebbene acipimox non sia stato studiato, il rischio di effetti tossici correlati ai muscoli può essere simile a quello della niacina.

Effetti epatici
Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a > 3 x LSN). Quando in questi pazienti la simvastatina è stata interrotta o sospesa, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.
Si raccomanda di eseguire gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stata stabilita una dose di 80 mg devono essere sottoposti a un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione della dose di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (ad es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta a quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, e in questi pazienti, le rilevazioni devono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a 3 volte il limite superiore alla norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa. Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra *Miopatia/rabdomiolisi*).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

non fatale in pazienti che assumevano statine, compresa la simvastatina. Qualora si verifichi un grave danno epatico con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con XIPOCOL interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con XIPOCOL.

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

Come con altri medicinali ipolipemizzanti, aumenti moderati (inferiori a 3 volte il limite superiore alla norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito di trattamento con simvastatina.

Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio del trattamento con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia.

Diabete mellito
Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto 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 >30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Malattia interstiziale polmonare
Con alcune statine, compresa la simvastatina, sono stati segnalati casi di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia interstiziale polmonare, la terapia con la statina deve essere interrotta.

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 XIPOCOL deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato 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 avuto un profilo di effetti 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 di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1). Alle adolescenti si devono dare consigli su metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore a 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 48 settimane e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 10 anni, e neppure nei bambini in età prepuberale e nelle

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ragazze in pre-menarca.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione
Molteplici meccanismi possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe, che inibiscono alcuni enzimi (ad es., CYP3A4) e/o le vie dei trasportatori (ad es., OATP1B), possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono determinare un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i farmaci usati in concomitanza per ottenere ulteriori informazioni sulle loro potenziali interazioni con simvastatina e/o sulle potenziali alterazioni degli enzimi o dei trasportatori e sui possibili aggiustamenti della dose e dei regimi posologici.

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche
Interazioni con medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopatia quando somministrati da soli
Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, 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 i 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 connessi a ciascuno dei due medicinali. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche
La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione di agenti interagenti (ulteriori dettagli sono contenuti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate con un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi	
Agenti interagenti	**Raccomandazioni per la prescrizione**
Potenti inibitori del CYP3A4, ad es. Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir)	Controindicati con simvastatina

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	Non raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare 20 mg/die di Simvastatina
Lomitapide	Nei pazienti con IF omozigote, non superare 40 mg/die di simvastatina
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina *Interazioni con gli inibitori del CYP3A4*
La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi incrementando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir) boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 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, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata come pure con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa la simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, o diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Ciclosporina
Il rischio di miopatia/rabdomiolisi 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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

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

Gemfibrozil
Gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte, forse a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione e/o OATP1B1 (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

Acido fusidico
Il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti.

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

Amiodarone
Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata riportata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone.
Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amiodarone.

Calcio-antagonisti
- *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 dato luogo a un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4.
La dose di simvastatina non deve, pertanto, superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil.

- *Diltiazem*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4).
In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte dell'esposizione al metabolita acido, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve, pertanto, superare i 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem.

- *Amlodipina*

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti in terapia concomitante con amlodipina e 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 nell'esposizione al metabolita acido. Pertanto, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg/die in pazienti in terapia concomitante con amlodipina.

Lomitapide
Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, in pazienti con IF omozigote, la dose di simvastatina non deve superare 40 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con lomitapide.

Moderati Inibitori del CYP3A4
I pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con simvastatina, particolarmente con le dosi più alte di simvastatina, possono avere un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1
La simvastatina acida è un substrato della proteina di trasporto OATP1B1.
La somministrazione concomitante di medicinali che sono inibitori della proteina di trasporto OATP1B1 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida e ad un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)
La somministrazione concomitante di medicinali inibitori di BCRP, inclusi prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir, può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Niacina (acido nicotinico)
Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosaggi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di una dose singola di 2 g di acido nicotinico a rilascio prolungato e di simvastatina 20 mg ha provocato nelle concentrazioni plasmatiche un lieve incremento dell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e della Cmax di simvastatina acida.

Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo a un aumento di 7 volte dell'esposizione al metabolita acido della simvastatina. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata.

Colchicina
Ci sono state segnalazioni di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina, in pazienti con danno renale. È consigliabile uno stretto monitoraggio clinico di tali pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti che intraprendono una terapia a lungo termine con rifampicina (ad es. il trattamento della tubercolosi) possono andare incontro a perdita di efficacia da parte della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in 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. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali
In due studi clinici, uno in volontari sani e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20 mg-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e abbastanza frequentemente 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 la dose di simvastatina viene modificata o la somministrazione viene interrotta, occorre 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
XIPOCOL è controindicato 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 segnalazioni rare di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi.
Tuttavia, in un'analisi prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a XIPOCOL o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base. Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con XIPOCOL o altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con XIPOCOL può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza ha un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, XIPOCOL non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con XIPOCOL 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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Fertilità
Non sono disponibili dati di studi clinici relativi agli effetti della simvastatina sulla fertilità nell'uomo. La simvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
XIPOCOL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiro durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing.

4.8 Effetti indesiderati
Le frequenze dei seguenti effetti indesiderati, segnalati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base della valutazione dei loro tassi di incidenza nel corso di ampi studi clinici di lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20.536 e 4.444 pazienti rispettivamente (vedere paragrafo 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo effetti indesiderati gravi oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli effetti indesiderati elencati sotto. Se i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina risultavano minori o simili a quelli relativi al placebo in questi studi, e vi erano segnalazioni di effetti spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi effetti indesiderati sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere il paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con XIPOCOL 40 mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con XIPOCOL 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. La frequenza di interruzione del trattamento dovuta ad effetti indesiderati è risultata paragonabile (4,8% nei pazienti trattati con XIPOCOL 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 XIPOCOL 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (> 3 x LSN con conferma attraverso test ripetuti) nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con XIPOCOL 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli effetti indesiderati sono ordinate secondo il seguente criterio: molto comune (> 1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1000, < 1/100), raro (≥1/10.000, < 1/1000), molto raro (< 1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<u>Patologie del sistema emolinfopoietico:</u>
Raro: anemia.

<u>Disturbi del sistema immunitario</u>
Molto raro: anafilassi

<u>Disturbi psichiatrici:</u>
Molto raro: insonnia.
Non nota: depressione.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.
Molto raro: alterazione della memoria.
Non nota: Miastenia gravis

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non nota: malattia interstiziale polmonare (vedere paragrafo 4.4).

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

Patologie epatobiliari:
Raro: epatite/ittero.
Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie dell'occhio:
Raro: visione offuscata, compromissione della visione.
Non nota: Miastenia oculare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.
Molto raro: eruzioni lichenoidi da farmaco.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Raro: miopatia* (inclusa la miosite), rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari.
* In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente in pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto a pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,02%, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Molto raro: rottura muscolare.
Non nota: tendinopatia, talvolta complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno mediata (IMNM)**
** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM e caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; biopsia muscolare che mostra una miopatia necrotizzante senza una significativa infiammazione; miglioramento con agenti immunosoppressivi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Molto raro: ginecomastia.
Non nota: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Raro: astenia.
È stata segnalata raramente una apparente sindrome da ipersensibilità che ha incluso alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della VES, artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Esami diagnostici:
Raro: aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, γ-glutamil transpeptidasi) (vedere paragrafo 4.4 *Effetti epatici*), aumenti della fosfatasi alcalina; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

paragrafo 4.4).

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compreso XIPOCOL.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (ad es., perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statine, inclusa la simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non serie, e reversibili dopo l'interruzione della terapia con statina, con tempi variabili per l'insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e la risoluzione dei sintomi (mediana di 3 settimane).

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati con alcune statine:
- Disturbi del sonno, compresi incubi
- Disfunzione sessuale
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica
In uno studio di 48 settimane effettuato su bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con XIPOCOL è stato generalmente simile a quello del gruppo trattato con placebo. Non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. Al momento non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi. Codice ATC: C10A A01.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Nell'Heart Protection Study (HPS) sono stati studiati gli effetti della terapia con simvastatina su 20.536 pazienti (40-80 anni) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con simvastatina, 40 mg/die e 10.267 con placebo per una durata media di 5 anni. Al basale 6.793 pazienti (33%) avevano livelli di C-LDL al di sotto dei 116 mg/dl; 5.063 pazienti (25%) avevano livelli compresi fra 116 mg/dl e 135 mg/dl e 8.680 pazienti (42%) avevano livelli superiori a 135 mg/dl.

Il trattamento con simvastatina40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1.507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; p = 0,0003), a causa di una riduzione del 18% del tasso di decesso coronarico (587 [5,7%] *vs* 707 [6,9%]; p = 0,0005; riduzione dell'1,2% del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. Simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale o decessi CHD) del 27% (p < 0,0001). La simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi il by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30% (p < 0,0001) e del 16% (p = 0,006), rispettivamente.

La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% (p < 0,0001) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico (p < 0,0001). Inoltre, all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% (p = 0,0293). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sotto o al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/l all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale al basale di 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e simvastatina 20-40 mg/die (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) per una durata mediana di 5,4 anni. simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto 3,3%). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34%. Inoltre la simvastatinaha 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 Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVEs; definiti come cardiopatia ischemica fatale, infarto del miocardio non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus non fatale o fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio.
Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg (n = 553; 25,7%) vs simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5%); RR 0,94, IC 95%: da 0,88 a 1,01. La differenza assoluta nel livello di C-LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di 0,35 ± 0,01 mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopatia che è stata approssimativamente dell'1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con 20 mg. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1%.

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

Popolazione pediatrica
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) dai 10 ai 17 anni di età (età media di 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o con placebo per 24 settimane (studio base). Il criterio di inclusione nello studio richiedeva un livello di C-LDL al basale compreso tra 160 e 400 mg/dl ed almeno un genitore con un livello di C-LDL > 189 mg/dl. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) è stato 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane, e successivamente 40 mg. In uno studio di estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per continuare la terapia ed hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.

La simvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo B. I risultati dello studio di estensione a 48 settimane sono stati paragonabili con quelli osservati nello studio base.
Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo simvastatina 40 mg è stato ottenuto il valore medio di C-LDL di 124,9 mg/dl (range: 64,0-289,0 mg/dl) rispetto a 207,8 mg/dl (range: 128,0-334,0 mg/dl) ottenuto nel gruppo placebo.
Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con aumenti di dosaggio da 10, 20 fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto i livelli

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

medi di C-LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal basale), di Apo B del 32,4% (placebo: 0,5%), e i livelli mediani dei TG del 7,9% (placebo: 3,2%) ed ha aumentato i livelli medi di C-HDL dell' 8,3% (placebo: 3,6%). Nei bambini con HeFH non sono noti i benefici a lungo termine della simvastatina sugli eventi cardiovascolari.

Nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di dosaggi superiori a 40 mg al giorno. Nell'infanzia non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nel ridurre morbilità e mortalità vista negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo prontamente idrolizzato in vivo nella forma beta-idrossiacida corrispondente, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi ha luogo principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi a livello del plasma umano è molto lenta.
Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate negli adulti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in bambini e adolescenti.

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

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcun accumulo del medicinale dopo dosaggio multiplo.

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

Eliminazione
La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e 4 altri metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del medicinale assorbiti escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.
La simvastatina acida è attivamente trasportata negli epatociti tramite il carrier OATP1B1.
La simvastatina è un substrato della proteina BCRP trasportatrice di efflusso.

Popolazioni speciali
Polimorfismo SLCO1B1
I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno una attività di OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120 % nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 221 % negli omozigoti (CC) rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT).

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'allele C ha una frequenza del 18 % nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina acida, che può determinare un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Sulla base di studi animali convenzionali su farmacodinamica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità e carcinogenicità, non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico.
Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
1 compressa rivestita con film da 10 mg contiene:
Eccipienti: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, butilidrossianisolo, acido ascorbico, acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido, talco, ferro ossido giallo, fero ossido rosso.

1 compressa rivestita con film da 20 mg contiene:
Eccipienti: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, butilidrossianisolo, acido ascorbico, acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido, talco, ferro ossido giallo.

1 compressa rivestita con film da 40 mg contiene:
Eccipienti: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, butilidrossianisolo, acido ascorbico, acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido, talco, ferro ossido rosso.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
A confezionamento integro: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
XIPOCOL 10 mg compresse rivestite con film
Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC/AL.
XIPOCOL 20 mg compresse rivestite con film
Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC/AL.
XIPOCOL 40 mg compresse rivestite con film
Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC/AL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
So.Se.PHARM S.r.l.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Via dei Castelli Romani,22
00071 Pomezia (Roma)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
XIPOCOL 10 mg compresse rivestite con film20 compresse AIC n. 037357011
XIPOCOL 20 mg compresse rivestite con film10 compresse AIC n. 037357035
XIPOCOL 20 mg compresse rivestite con film28 compresse AIC n. 037357023
XIPOCOL 40 mg compresse rivestite con film10 compresse AIC n. 037357050
XIPOCOL 40 mg compresse rivestite con film28 compresse AIC n. 037357047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima Autorizzazione: 9 Agosto 2007
Data del rinnovo più recente: 18 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).