

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Zentiva 40 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 298,0 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di color bianco o biancastro, oblunga, a forma biconvessa, segnata con una linea di incisione su entrambe i lati e con impresso "SVT" su un lato e "40" sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote) in aggiunta alla 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 di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Aggiustamenti della dose, se richiesti, devono essere fatti ad 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 a 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).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con Simvastatina Zentiva. La dose iniziale è abitualmente di 10-20

mg/die somministrati in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria un'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 di 40 mg/die di Simvastatina Zentiva alla sera. In questi pazienti Simvastatina Zentiva 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 Simvastatina Zentiva, la dose di Simvastatina Zentiva non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5).

Prevenzione cardiovascolare

La dose abituale di Simvastatina Zentiva 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

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

Pazienti con 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 almeno da 1 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 ad intervalli di 4 o più settimane.

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

Modo di somministrazione

Simvastatina Zentiva va somministrata per via orale. Simvastatina Zentiva 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 il paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di Simvastatina Zentiva maggiori di 40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopatia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reductasi, occasionalmente causa miopatia, che si manifesta con dolore, sensibilità o debolezza muscolari associati ad innalzamenti dei livelli della creatininchinasi (CK) di 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 esiti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reductasi 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 con altri inibitori dell'HMG-CoA reductasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici nei quali sono stati trattati con simvastatina 41.413 pazienti, 24.747 (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 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni) l'incidenza della 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 Simvastatina Zentiva 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 benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina 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 i medicinali* e 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 aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad esempio ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un' aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato ad 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 dell'allele C (CT) è 1,5%. Il rischio 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 deve 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 la miopatia.

Misurazione dei livelli di creatinasi

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 maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Miastenia gravis

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

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.

Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rhabdomiolisi. 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.
- Compromissione 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.
- Abuso di alcool.

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio, ed è raccomandato il 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 (maggiori di 5 volte il limite superiore alla norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. Se questi livelli di CK risultano significativamente elevati (maggiori di 5 volte il limite superiore alla norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere il trattamento. Si deve considerare l'interruzione del trattamento se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano, anche se i valori di CK risultano inferiori a 5 volte il limite superiore alla norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

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

Se la sintomatologia regredisce ed 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.

Un più alto tasso di miopatia è stato osservato nei pazienti titolati alla dose di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente in quanto possono aiutare ad identificare casi subclinici di miopatia.

Tuttavia non ci sono assicurazioni che il monitoraggio possa prevenire la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi di chirurgia maggiore di elezione 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 il paragrafo 4.5)

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi 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 esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat), e con gemfibrozil, danazolo e ciclosporina. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem e alcune dosi di simvastatina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio di miopatia, inclusa rhabdomiolisi, può aumentare con la somministrazione concomitante di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, il rischio può aumentare dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere i 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 simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

L'uso di simvastatina e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'aumento del rischio di miopatia e rhabdomiolisi, 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 questa 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 cosomministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem deve essere evitato. In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote l'uso in combinazione di simvastatina con dosi più alte di 40 mg al giorno con lomitapide deve essere evitato (vedere i paragrafi 4.2 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 cosomministrazione 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, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori 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 prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori dell'HMG-CoA riduttasi con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.

In uno studio clinico (follow-up medio di 3,9 anni) che coinvolgeva 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 nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die).

Pertanto i medici che prendono in considerazione la terapia combinata di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono attentamente monitorare i pazienti circa segni e sintomi di dolore, sensibilità o debolezza muscolare, particolarmente nei mesi iniziali di 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 10/40 mg rispetto all'1,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg co-somministrate con acido nicotinic/laropirant 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 nicotinic) 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.

Daptomicina

Sono stati riportati casi di miopatia/rabdomiolisi con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) somministrati in concomitanza con daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori dell'HMG-CoA reduttasi con daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia/rabdomiolisi se somministrati da soli. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di Ezetimibe e Simvastatina Zentiva nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare le informazioni di prescrizione di daptomicina per ottenere ulteriori informazioni su questa potenziale interazione con inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe / simvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio (vedere paragrafo 4.5).

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano 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 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 stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio 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, ed in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a $3 \times$ LSN 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 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 Simvastatina Zentiva interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'etiologia alternativa, non ricominciare la terapia con Simvastatina Zentiva.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità considerevoli di alcool. Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati ($< 3 \times$ LSN) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito della terapia con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione del trattamento.

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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Patologia interstiziale polmonare

Con alcune statine, inclusa la simvastatina, sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina nei pazienti di età tra i 10 e i 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti con grado II e superiore nella scala della crescita di Tanner e in ragazze che erano almeno da un anno nella fase post-menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. **Dosi superiori a 40 mg non sono stati studiati in questa popolazione.**

In questo studio controllato di dimensione limitata non è stato rilevato alcun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti, di sesso maschile e femminile, nè alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Le adolescenti donne devono essere consigliate su un appropriato metodo contraccettivo durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In pazienti di età inferiore ai 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per un periodo di trattamento superiore alle 48 settimane e non si conosce l'effetto a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale.

La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni, 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, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Meccanismi multipli possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori della HMG Co-A reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe che inibiscono determinati enzimi (ad es. CYP3A4) e / o vie di trasporto (ad es. OATP1B) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono portare ad un aumentato rischio di miopatia / rhabdomiolisi.

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

Studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Interazioni con farmaci 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 una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad 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 farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e di farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con simvastatina in co-somministrazione con dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico ($\geq 1\text{g/die}$) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nella tabella sottostante vengono riassunte le raccomandazioni sulla prescrizione di farmaci che interagiscono con simvastatina (ulteriori dettagli sono forniti nel testo; vedere anche paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni da farmaco associate all'aumento del rischio di Miopatia/Rabdomiolisi

Medicinali che danno interferenza	Raccomandazioni sulla prescrizione
<p><i>Potenti inibitori del CYP3A4, per es.:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil</p>	Controindicati con simvastatina
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare la dose di 10 mg al giorno di simvastatina
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare la dose di 20 mg al giorno di simvastatina
Lomitapide	Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non superare 40 mg di simvastatina al giorno
Daptomicina	Deve essere considerato di sospendere temporaneamente Simvastatina Zentiva nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri farmaci 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 aumentando la concentrazione dell'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 (ad esempio 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 alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio 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 simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Ticagrelor

La co-somministrazione di simvastatina con ticagrelor ha aumentato la C_{max} della simvastatina dell'81% e l'AUC del 56% e ha aumentato la C_{max} dell'acido simvastatina del 64% e l'AUC del 52% con alcuni aumenti individuali pari a 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare reazioni avverse di simvastatina e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non è stato osservato alcun effetto della simvastatina sui livelli plasmatici di ticagrelor. L'uso concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg non è raccomandato.

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 da una somministrazione concomitante di ciclosporina con simvastatina; pertanto l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina aumenta l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi; l'aumento dell'AUC per l'acido della simvastatina è dovuto, presumibilmente, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con simvastatina; pertanto, l'uso con danazolo è controindicato (vedere i 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 i paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato con la somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine.

La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico, 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 rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Quindi non si deve superare la dose di 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con amiodarone.

Calcio antagonisti

- *Verapamil*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con 40 mg o 80 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte nell'esposizione alla simvastatina acida 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 80 mg di simvastatina (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*

Pazienti in trattamento concomitante di amlodipina con simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con amlodipina ha causato un aumento nell'esposizione all'acido della simvastatina di 1,6 volte. Quindi la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno in pazienti che ricevono terapie concomitanti con amlodipina.

Lomitapide

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può aumentare dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3, 4.4). Quindi in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, la dose di simvastatina non deve superare 40 mg al giorno in 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 della concentrazione plasmatica di simvastatina acida e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Niacina (acido nicotinic)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la co-somministrazione di simvastatina e dose di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die). In uno studio di farmacocinetica la co-somministrazione di una dose singola di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di 20 mg di simvastatina ha portato nelle concentrazioni plasmatiche ad un modesto aumento dell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e della C_{max} di simvastatina acida.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina ha dato luogo ad un aumento di 7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida. 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 rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con danno renale. E' consigliato uno stretto controllo clinico dei pazienti che assumono questa associazione.

Daptomicina

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) e daptomicina (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina

Dato che la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, pazienti sotto trattamento a lungo termine con rifampicina (ad esempio nel trattamento della tubercolosi) possono riportare la perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari sani, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) dell'acido della simvastatina è stato ridotto del 93% dalla 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 un'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 20-40 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 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 la somministrazione viene interrotta, 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

Simvastatina Zentiva è controindicato durante la gravidanza (vedere il 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 prospettica di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a Simvastatina Zentiva 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 Simvastatina Zentiva od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con Simvastatina Zentiva 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 farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, Simvastatina Zentiva non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano iniziare una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il

trattamento con Simvastatina Zentiva deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di simvastatina sulla fertilità umana. Simvastatina non ha effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti (vedere paragrafo 5.3).

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

Simvastatina Zentiva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano i veicoli o si usano macchinari, occorre prendere in considerazione il fatto che, nell'esperienza post-marketing, è stato raramente segnalato capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi che sono stati 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 il paragrafo 5.1). Nel caso dell'HPS sono stati registrati solo eventi avversi di grado severo nonché mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e della CK. Nel caso di 4S sono stati registrati tutti gli eventi avversi 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 eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere il paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con simvastatina 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuti ad effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (> 3 x LSN confermati da test ripetuti) nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Rari: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: alterazioni della memoria.

Non nota: miastenia gravis

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata, compromissione della visione.

Non nota: miastenia oculare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: patologia interstiziale polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Raro: stitichezza, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Molto raro: eruzioni lichenoidi da farmaco.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Molto raro: rottura muscolare.

*In uno studio clinico si sono verificati comunemente miopatia in pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,02% rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). *Non nota:* tendinopatia, qualche volta complicata da rottura, miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)**

** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM), una miopatia autoimmune durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi 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

Rari: astenia.

È stata segnalata raramente 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

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

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compresa Simvastatina Zentiva.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (per es., perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statina.

Queste alterazioni cognitive sono state segnalate con tutte le statine. 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 avversi sono stati riportati 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 $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca almeno da 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e di tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina era in generale simile al gruppo trattato con placebo. Non si conoscono gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Fino 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 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 d'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.

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 della 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 di età) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con simvastatina 40 mg/die e 10.267 pazienti 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 simvastatina 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina 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%] verso 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 diminuito anche il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi per CHD) del 27% ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascularizzazione coronarica (inclusi il by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascularizzazione periferica e di altre procedure di rivascularizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. Simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascularizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e specialmente 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 del 3,3%). Il rischio di decesso per CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). Simvastatina ha diminuito anche il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso per CHD più IM non fatale silente accertato in ospedale) del 34%. Inoltre, Simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statistica 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 rivascularizzazione coronarica, ictus non-fatale o fatale, o procedura di rivascularizzazione 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 ($n = 1.553$; 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 $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopia 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 miopia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1%.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco verso placebo, 175 pazienti (99 ragazzi con grado II nella scala della crescita di Tanner e 76 ragazze che erano nella fase post-menarca almeno da 1 anno) tra i 10 e i 17 anni di età (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH), sono stati randomizzati per il trattamento con simvastatina o con placebo, per la durata di 24 settimane (studio base). L'inclusione nello studio richiedeva livelli basali di colesterolo LDL tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con livelli di colesterolo LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg per il resto del trattamento. 144 pazienti selezionati hanno continuato il trattamento per altre 24 settimane e hanno ricevuto 40 mg di simvastatina o placebo.

La simvastatina ha ridotto significativamente i livelli di colesterolo LDL, trigliceridi e Apolipoproteina B. I risultati ottenuti con lo studio esteso a 48 settimane erano comparabili a quelli osservati nello studio base.

Dopo 24 settimane di trattamento la media ottenuta dei livelli di colesterolo LDL era di 124,9 mg/dL (intervallo: 64,0 - 289,0 mg/dL) nel gruppo che aveva ricevuto 40 mg di simvastatina rispetto a un valore di 207,8 mg/dL (intervallo: 128,0 - 334,0 mg/dL) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con un dosaggio aumentato a 10, 20 e fino a 40 mg giornalieri ad intervalli di 8 settimane), simvastatina diminuisce il valore medio di colesterolo LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal valore basale), dell'Apolipoproteina B del 32,4% (placebo: 0,5%) e i livelli medi dei trigliceridi del 7,9% (placebo: 3,2%), e aumenta il valore medio di colesterolo HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%).

Il beneficio a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH è sconosciuto.

La sicurezza e l'efficacia di un dosaggio superiore ai 40 mg giornalieri non è stato studiato in bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nell'infanzia per ridurre la morbilità e mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo che è 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 farmacocinetici nei bambini e negli adolescenti.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

Simvastatina ed il suo metabolita attivo sono legati alle proteine plasmatiche 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 farmaco assorbiti escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita media è stata di 1,9 ore. Solo un valore medio dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come inibitori.

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 SLOC1B1

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività di OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120% nei portatori eterozigoti (CT) dell'allele C e di 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto a quei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è un rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina acida, che può determinare un aumento del rischio di rhabdomiolisi (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 che possono essere 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:

Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, butilidrossianisolo, magnesio stearato, talco.

Film di rivestimento:

Idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido (E 171), talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, o 100 compresse (PVC/PE/PVDC/Al blister).

50 compresse (blister divisibile per dose unitaria, per uso ospedaliero - PVC/PE/PVDC/Al blister)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Via P. Paleocapa, 7
20121 Milano

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

10 compresse in blister	AIC n. 037593276
14 compresse in blister	AIC n. 037593288
20 compresse in blister	AIC n. 037593290
28 compresse in blister	AIC n. 037593302
30 compresse in blister	AIC n. 037593314
50 compresse in blister	AIC n. 037593326
56 compresse in blister	AIC n. 037593338
100 compresse in blister	AIC n. 037593340
50 compresse in blister divisibile per dose unitaria	AIC n. 037593353

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02.04.2007

Data dell'ultimo Rinnovo: 12.10.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Zentiva 20 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 149,0 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di color bianco o biancastro, oblunga, a forma biconvessa, segnata con una linea di incisione da entrambe i lati e con impresso "SVT" su un lato e "20" sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote) in aggiunta alla 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 di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Aggiustamenti della dose, se richiesti, devono essere fatti ad 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 a 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).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con Simvastatina Zentiva. La dose iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrati in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria un'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 di 40 mg/die di Simvastatina Zentiva alla sera. In questi pazienti Simvastatina Zentiva 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 Simvastatina Zentiva, la dose di Simvastatina Zentiva non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5).

Prevenzione cardiovascolare

La dose abituale di Simvastatina Zentiva 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

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

Pazienti con 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 almeno da 1 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 ad intervalli di 4 o più settimane.

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

Modo di somministrazione

Simvastatina Zentiva va somministrata per via orale. Simvastatina Zentiva 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 il paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di Simvastatina Zentiva maggiori di 40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 ad innalzamenti dei livelli della creatininchinasi (CK) di 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 esiti 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 con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici nei quali sono stati trattati con simvastatina 41.413 pazienti, 24.747 (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 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni) l'incidenza della 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 Simvastatina Zentiva 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 benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina 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 i medicinali* e 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 aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad esempio ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un' aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato ad 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 dell'allele C (CT) è 1,5%. Il rischio 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 deve 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 la miopatia.

Misurazione dei livelli di creatinasi

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 maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Miastenia gravis

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

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.

Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rhabdomiolisi. 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.
- Compromissione 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.
- Abuso di alcool.

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio, ed è raccomandato il 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 (maggiori di 5 volte il limite superiore alla norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. Se questi livelli di CK risultano significativamente elevati (maggiori di 5 volte il limite superiore alla norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere il trattamento. Si deve considerare l'interruzione del trattamento se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano, anche se i valori di CK risultano inferiori a 5 volte il limite superiore alla norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

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

Se la sintomatologia regredisce ed 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.

Un più alto tasso di miopatia è stato osservato nei pazienti titolati alla dose di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente in quanto possono aiutare ad identificare casi subclinici di miopatia.

Tuttavia non ci sono assicurazioni che il monitoraggio possa prevenire la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi di chirurgia maggiore di elezione 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 il 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 esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat), e con gemfibrozil, danazolo e ciclosporina. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere il 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 i paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può aumentare con la somministrazione concomitante di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, il rischio può aumentare dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere i 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 simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

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 questa 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 cosomministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem deve essere evitato. In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote l'uso in combinazione di simvastatina con dosi più alte di 40 mg al giorno con lomitapide deve essere evitato (vedere i paragrafi 4.2 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 cosomministrazione 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, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori 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 prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori dell'HMG-CoA riduttasi con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.

In uno studio clinico (follow-up medio di 3,9 anni) che coinvolgeva 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 nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die).

Pertanto i medici che prendono in considerazione la terapia combinata di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono attentamente monitorare i pazienti circa segni e sintomi di dolore, sensibilità o debolezza muscolare, particolarmente nei mesi iniziali di 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 10/40 mg rispetto all'1,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg co-somministrate con acido nicotinic/laropirant 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 nicotinic) 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.

Daptomicina

Sono stati riportati casi di miopatia/rabdomiolisi con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) somministrati in concomitanza con daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori dell'HMG-CoA reduttasi con daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia/rabdomiolisi se somministrati da soli. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di Ezetimibe e Simvastatina Zentiva nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare le informazioni di prescrizione di daptomicina per ottenere ulteriori informazioni su questa potenziale interazione con inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe / simvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio (vedere paragrafo 4.5).

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano 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 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 stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio 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, ed in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a $3 \times$ LSN 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 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 Simvastatina Zentiva interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con Simvastatina Zentiva.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità considerevoli di alcool. Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati ($< 3 \times$ LSN) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito della terapia con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione del trattamento.

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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Patologia interstiziale polmonare

Con alcune statine, inclusa la simvastatina, sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina nei pazienti di età tra i 10 e i 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti con grado II e superiore nella scala della crescita di Tanner e in ragazze che erano almeno da un anno nella fase post-menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. **Dosi superiori a 40 mg non sono stati studiati in questa popolazione.**

In questo studio controllato di dimensione limitata non è stato rilevato alcun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti, di sesso maschile e femminile, nè alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Le adolescenti donne devono essere consigliate su un appropriato metodo contraccettivo durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In pazienti di età inferiore ai 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per un periodo di trattamento superiore alle 48 settimane e non si conosce l'effetto a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale.

La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni, 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, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Meccanismi multipli possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori della HMG Co-A reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe che inibiscono determinati enzimi (ad es. CYP3A4) e / o vie di trasporto (ad es. OATP1B) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono portare ad un aumentato rischio di miopatia / rhabdomiolisi.

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

Studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Interazioni con farmaci 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 una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad 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 farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e di farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con simvastatina in co-somministrazione con dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico ($\geq 1\text{g}/\text{die}$) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nella tabella sottostante vengono riassunte le raccomandazioni sulla prescrizione di farmaci che interagiscono con simvastatina (ulteriori dettagli sono forniti nel testo; vedere anche paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni da farmaco associate all'aumento del rischio di Miopatia/Rabdomiolisi

Medicinali che danno interferenza	Raccomandazioni sulla prescrizione
<p><i>Potenti inibitori del CYP3A4, per es.:</i></p> <p>Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil</p>	Controindicati con simvastatina
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare la dose di 10 mg al giorno di simvastatina
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare la dose di 20 mg al giorno di simvastatina
Lomitapide	Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non superare 40 mg di simvastatina al giorno
Daptomicina	Deve essere considerato di sospendere temporaneamente Simvastatina Zentiva nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri farmaci 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 aumentando la concentrazione dell'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 (ad esempio 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 alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio 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 simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Ticagrelor

La co-somministrazione di simvastatina con ticagrelor ha aumentato la C_{max} della simvastatina dell'81% e l'AUC del 56% e ha aumentato la C_{max} dell'acido simvastatina del 64% e l'AUC del 52% con alcuni aumenti individuali pari a 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare reazioni avverse di simvastatina e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non è stato osservato alcun effetto della simvastatina sui livelli plasmatici di ticagrelor. L'uso concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg non è raccomandato.

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 da una somministrazione concomitante di ciclosporina con simvastatina; pertanto l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina aumenta l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi; l'aumento dell'AUC per l'acido della simvastatina è dovuto, presumibilmente, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con simvastatina; pertanto, l'uso con danazolo è controindicato (vedere i 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 i paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato con la somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine.

La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico, 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 rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Quindi non si deve superare la dose di 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con amiodarone.

Calcio antagonisti

- *Verapamil*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con 40 mg o 80 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte nell'esposizione alla simvastatina acida 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 80 mg di simvastatina (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*

Pazienti in trattamento concomitante di amlodipina con simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con amlodipina ha causato un aumento nell'esposizione all'acido della simvastatina di 1,6 volte. Quindi la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno in pazienti che ricevono terapie concomitanti con amlodipina.

Lomitapide

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi può aumentare dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3, 4.4). Quindi in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, la dose di simvastatina non deve superare 40 mg al giorno in 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 della concentrazione plasmatica di simvastatina acida e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Niacina (acido nicotinic)

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la co-somministrazione di simvastatina e dose di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die). In uno studio di farmacocinetica la co-somministrazione di una dose singola di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di 20 mg di simvastatina ha portato nelle concentrazioni plasmatiche ad un modesto aumento dell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e della C_{max} di simvastatina acida.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina ha dato luogo ad un aumento di 7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida. 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 rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con danno renale. E' consigliato uno stretto controllo clinico dei pazienti che assumono questa associazione.

Daptomicina

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) e daptomicina (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina

Dato che la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, pazienti sotto trattamento a lungo termine con rifampicina (ad esempio nel trattamento della tubercolosi) possono riportare la perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari sani, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) dell'acido della simvastatina è stato ridotto del 93% dalla 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 un'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 20-40 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 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 la somministrazione viene interrotta, 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

Simvastatina Zentiva è controindicato durante la gravidanza (vedere il 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 prospettica di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a Simvastatina Zentiva 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 Simvastatina Zentiva od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con Simvastatina Zentiva 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 farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, Simvastatina Zentiva non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano iniziare una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il

trattamento con Simvastatina Zentiva deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di simvastatina sulla fertilità umana. Simvastatina non ha effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti (vedere paragrafo 5.3).

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

Simvastatina Zentiva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano i veicoli o si usano macchinari, occorre prendere in considerazione il fatto che, nell'esperienza post-marketing, è stato raramente segnalato capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi che sono stati 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 il paragrafo 5.1). Nel caso dell'HPS sono stati registrati solo eventi avversi di grado severo nonché mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e della CK. Nel caso di 4S sono stati registrati tutti gli eventi avversi 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 eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere il paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con simvastatina 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuti ad effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (> 3 x LSN confermati da test ripetuti) nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Rari: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: alterazioni della memoria.

Non nota: miastenia gravis

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata, compromissione della visione.
Non nota: miastenia oculare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: patologia interstiziale polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Raro: stitichezza, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Molto raro: eruzioni lichenoidi da farmaco.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Molto raro: rottura muscolare.

*In uno studio clinico si sono verificati comunemente miopatia in pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,02% rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). *Non nota:* tendinopatia, qualche volta complicata da rottura, miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)**

** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM), una miopatia autoimmune durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi 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

Non nota: disfunzione erettile.

Molto raro: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rari: astenia.

È stata segnalata raramente 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

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

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compresa Simvastatina Zentiva.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (per es., perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statina.

Queste alterazioni cognitive sono state segnalate con tutte le statine. 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 avversi sono stati riportati 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 $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca almeno da 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e di tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina era in generale simile al gruppo trattato con placebo. Non si conoscono gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Fino 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 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 d'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.

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 della 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 di età) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con simvastatina 40 mg/die e 10.267 pazienti 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 simvastatina 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina 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%] verso 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 diminuito anche il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi per CHD) del 27% ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascularizzazione coronarica (inclusi il by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascularizzazione periferica e di altre procedure di rivascularizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. Simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascularizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e specialmente 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 del 3,3%). Il rischio di decesso per CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). Simvastatina ha diminuito anche il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso per CHD più IM non fatale silente accertato in ospedale) del 34%. Inoltre, Simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statistica 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 rivascularizzazione coronarica, ictus non-fatale o fatale, o procedura di rivascularizzazione 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 ($n = 1.553$; 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 $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopia 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 miopia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1%.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

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

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco verso placebo, 175 pazienti (99 ragazzi con grado II nella scala della crescita di Tanner e 76 ragazze che erano nella fase post-menarca almeno da 1 anno) tra i 10 e i 17 anni di età (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH), sono stati randomizzati per il trattamento con simvastatina o con placebo, per la durata di 24 settimane (studio base). L'inclusione nello studio richiedeva livelli basali di colesterolo LDL tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con livelli di colesterolo LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg per il resto del trattamento. 144 pazienti selezionati hanno continuato il trattamento per altre 24 settimane e hanno ricevuto 40 mg di simvastatina o placebo.

La simvastatina ha ridotto significativamente i livelli di colesterolo LDL, trigliceridi e Apolipoproteina B. I risultati ottenuti con lo studio esteso a 48 settimane erano comparabili a quelli osservati nello studio base.

Dopo 24 settimane di trattamento la media ottenuta dei livelli di colesterolo LDL era di 124,9 mg/dL (intervallo: 64,0 - 289,0 mg/dL) nel gruppo che aveva ricevuto 40 mg di simvastatina rispetto a un valore di 207,8 mg/dL (intervallo: 128,0 - 334,0 mg/dL) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con un dosaggio aumentato a 10, 20 e fino a 40 mg giornalieri ad intervalli di 8 settimane), simvastatina diminuisce il valore medio di colesterolo LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal valore basale), dell'Apolipoproteina B del 32,4% (placebo: 0,5%) e i livelli medi dei trigliceridi del 7,9% (placebo: 3,2%), e aumenta il valore medio di colesterolo HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%).

Il beneficio a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH è sconosciuto.

La sicurezza e l'efficacia di un dosaggio superiore ai 40 mg giornalieri non è stato studiato in bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nell'infanzia per ridurre la morbilità e mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

5.3 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo che è 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 farmacocinetici nei bambini e negli adolescenti.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

Simvastatina ed il suo metabolita attivo sono legati alle proteine plasmatiche 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 farmaco assorbiti escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita media è stata di 1,9 ore. Solo un valore medio dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come inibitori.

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 SLOC1B1

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività di OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120% nei portatori eterozigoti (CT) dell'allele C e di 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto a quei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è un rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina acida, che può determinare un aumento del rischio di rhabdomiolisi (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 che possono essere 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:

Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, butilidrossianisolo, magnesio stearato, talco.

Film di rivestimento:

Idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido (E 171), talco.

6.3 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.5 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, o 100 compresse (PVC/PE/PVDC/Al blister).

50 compresse (blister divisibile per dose unitaria, per uso ospedaliero - PVC/PE/PVDC/Al blister)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Via P. Paleocapa, 7
20121 Milano

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

10 compresse in blister	AIC n. 037593148
14 compresse in blister	AIC n. 037593151
20 compresse in blister	AIC n. 037593163
28 compresse in blister	AIC n. 037593175
30 compresse in blister	AIC n. 037593187
50 compresse in blister	AIC n. 037593199
56 compresse in blister	AIC n. 037593201
100 compresse in blister	AIC n. 037593213
50 compresse in blister divisibile per dose unitaria	AIC n. 037593225

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02.04.2007

Data dell'ultimo Rinnovo: 12.10.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simvastatina Zentiva 10 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di simvastatina

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 74,5 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di color bianco o biancastro, oblunga, a forma biconvessa, segnata con una linea di incisione da entrambe i lati e con impresso "SVT" su un lato e "10" sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote) in aggiunta alla 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 di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Aggiustamenti della dose, se richiesti, devono essere fatti ad 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 a 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).

Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con Simvastatina Zentiva. La dose iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrati in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria un'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 di 40 mg/die di Simvastatina Zentiva alla sera. In questi pazienti Simvastatina Zentiva 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 Simvastatina Zentiva, la dose di Simvastatina Zentiva non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5).

Prevenzione cardiovascolare

La dose abituale di Simvastatina Zentiva 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

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

Pazienti con 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 almeno da 1 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 ad intervalli di 4 o più settimane.

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

Modo di somministrazione

Simvastatina Zentiva va somministrata per via orale. Simvastatina Zentiva 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 il paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 5 volte o più) (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di Simvastatina Zentiva maggiori di 40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 ad innalzamenti dei livelli della creatininchinasi (CK) di 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 esiti 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 con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici nei quali sono stati trattati con simvastatina 41.413 pazienti, 24.747 (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 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni) l'incidenza della 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 Simvastatina Zentiva 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 benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina 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 i medicinali* e 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 aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad esempio ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un' aumentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato ad 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 dell'allele C (CT) è 1,5%. Il rischio 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 deve 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 la miopatia.

Misurazione dei livelli di creatinasi

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 maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Miastenia gravis

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

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.

Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rhabdomiolisi. 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.
- Compromissione 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.
- Abuso di alcool.

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio, ed è raccomandato il 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 (maggiori di 5 volte il limite superiore alla norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. Se questi livelli di CK risultano

significativamente elevati (maggiori di 5 volte il limite superiore alla norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere il trattamento. Si deve considerare l'interruzione del trattamento se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano, anche se i valori di CK risultano inferiori a 5 volte il limite superiore alla norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

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

Se la sintomatologia regredisce ed 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.

Un più alto tasso di miopatia è stato osservato nei pazienti titolati alla dose di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente in quanto possono aiutare ad identificare casi subclinici di miopatia.

Tuttavia non ci sono assicurazioni che il monitoraggio possa prevenire la miopatia.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi di chirurgia maggiore di elezione 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 il 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 esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, medicinali contenenti cobicistat), e con gemfibrozil, danazolo e ciclosporina. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere il 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 i paragrafi 4.2 e 4.5).

Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può aumentare con la somministrazione concomitante di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, il rischio può aumentare dall'uso concomitante di lomitapide con simvastatina.

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere i 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 simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

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 questa 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 cosomministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg al giorno con amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem deve essere evitato. In pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote l'uso in combinazione di simvastatina con dosi più alte di 40 mg al giorno con lomitapide deve essere evitato (vedere i paragrafi 4.2 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 cosomministrazione

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, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori 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 prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori dell'HMG-CoA reduttasi con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.

In uno studio clinico (follow-up medio di 3,9 anni) che coinvolgeva 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 nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die).

Pertanto i medici che prendono in considerazione la terapia combinata di simvastatina con dosi di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono valutare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono attentamente monitorare i pazienti circa segni e sintomi di dolore, sensibilità o debolezza muscolare, particolarmente nei mesi iniziali di 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 10/40 mg rispetto all'1,24% per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg co-somministrate con acido nicotinic/laropirant 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 nicotinic) 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.

Daptomicina

Sono stati riportati casi di miopatia/rabdomiolisi con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (ad es.

simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) somministrati in concomitanza con daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori dell'HMG-CoA reduttasi con daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia/rabdomiolisi se somministrati da soli. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di Ezetimibe e Simvastatina Zentiva nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare le informazioni di prescrizione di daptomicina per ottenere ulteriori informazioni su questa potenziale interazione con inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe / simvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio (vedere paragrafo 4.5).

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano 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 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 stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio 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, ed in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a $3 \times$ LSN 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 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 Simvastatina Zentiva interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'etiologia alternativa, non ricominciare la terapia con Simvastatina Zentiva.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità considerevoli di alcool. Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati ($< 3 \times$ LSN) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito della terapia con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio della terapia con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione del trattamento.

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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Patologia interstiziale polmonare

Con alcune statine, inclusa la simvastatina, sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di simvastatina nei pazienti di età tra i 10 e i 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in

ragazzi adolescenti con grado II e superiore nella scala della crescita di Tanner e in ragazze che erano almeno da un anno nella fase post-menarca. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. **Dosi superiori a 40 mg non sono stati studiati in questa popolazione.**

In questo studio controllato di dimensione limitata non è stato rilevato alcun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti, di sesso maschile e femminile, nè alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Le adolescenti donne devono essere consigliate su un appropriato metodo contraccettivo durante la terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In pazienti di età inferiore ai 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per un periodo di trattamento superiore alle 48 settimane e non si conosce l'effetto a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale.

La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni, 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, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Meccanismi multipli possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori della HMG Co-A reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe che inibiscono determinati enzimi (ad es. CYP3A4) e / o vie di trasporto (ad es. OATP1B) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono portare ad un aumentato rischio di miopatia / rbdomiolisi.

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

Studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rbdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati. Inoltre, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad 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 farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e di farmacocinetica. Rari casi di miopatia/rbdomiolisi sono stati associati con simvastatina in co-somministrazione con dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico ($\geq 1\text{g/die}$) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nella tabella sottostante vengono riassunte le raccomandazioni sulla prescrizione di farmaci che interagiscono con simvastatina (ulteriori dettagli sono forniti nel testo; vedere anche paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4).

Interazioni da farmaco associate all'aumento del rischio di Miopatia/Rbdomiolisi

Medicinali che danno interferenza	Raccomandazioni sulla prescrizione
<i>Potenti inibitori del CYP3A4, per es.:</i> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicati con simvastatina
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare la dose di 10 mg al giorno di simvastatina
Acido fusidico	Non è raccomandato con simvastatina
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Non superare la dose di 20 mg al giorno di simvastatina
Lomitapide	Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non superare 40 mg di simvastatina al giorno
Daptomicina	Deve essere considerato di sospendere temporaneamente Simvastatina Zentiva nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri farmaci 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 rhabdmiolisi aumentando la concentrazione dell'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 (ad esempio 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 alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio 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 simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Ticagrelor

La co-somministrazione di simvastatina con ticagrelor ha aumentato la C_{max} della simvastatina dell'81% e l'AUC del 56% e ha aumentato la C_{max} dell'acido simvastatina del 64% e l'AUC del 52% con alcuni aumenti individuali pari a 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare reazioni avverse di simvastatina e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non è stato osservato alcun effetto della simvastatina sui livelli plasmatici di ticagrelor. L'uso concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg non è raccomandato.

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 da una somministrazione concomitante di ciclosporina con simvastatina; pertanto l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina aumenta l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi; l'aumento dell'AUC per l'acido della simvastatina è dovuto, presumibilmente, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con simvastatina; pertanto, l'uso con danazolo è controindicato (vedere i 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 i paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato con la somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine.

La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico, 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 rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio clinico è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Quindi non si deve superare la dose di 20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con amiodarone.

Calcio antagonisti

- *Verapamil*

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con 40 mg o 80 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte nell'esposizione alla simvastatina acida 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 rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con 80 mg di simvastatina (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*

Pazienti in trattamento concomitante di amlodipina con simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con amlodipina ha causato un aumento nell'esposizione all'acido della simvastatina di 1,6 volte. Quindi la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno in pazienti che ricevono terapie concomitanti con amlodipina.

Lomitapide

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi può aumentare dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3, 4.4). Quindi in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, la dose di simvastatina non deve superare 40 mg al giorno in 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 della concentrazione plasmatica di simvastatina acida e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Niacina (acido nicotinic)

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la co-somministrazione di simvastatina e dose di niacina (acido nicotinic) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die). In uno studio di farmacocinetica la co-somministrazione di una dose singola di 2 g di acido nicotinic a rilascio prolungato e di 20 mg di simvastatina ha portato nelle concentrazioni plasmatiche ad un modesto aumento dell'AUC di simvastatina e simvastatina acida e della C_{max} di simvastatina acida.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo e simvastatina ha dato luogo ad un aumento di 7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida. 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 rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con danno renale. E' consigliato uno stretto controllo clinico dei pazienti che assumono questa associazione.

Daptomicina

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es. simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) e daptomicina (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina

Dato che la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, pazienti sotto trattamento a lungo termine con rifampicina (ad esempio nel trattamento della tubercolosi) possono riportare la perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari sani, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) dell'acido della simvastatina è stato ridotto del 93% dalla 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 un'azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali

In due studi clinici, uno in volontari normali 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 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 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 la somministrazione viene interrotta, 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

Simvastatina Zentiva è controindicato durante la gravidanza (vedere il 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 prospettica di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a Simvastatina Zentiva 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 Simvastatina Zentiva od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con Simvastatina Zentiva 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 farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, Simvastatina Zentiva non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano iniziare una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il

trattamento con Simvastatina Zentiva deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di simvastatina sulla fertilità umana. Simvastatina non ha effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti (vedere paragrafo 5.3).

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

Simvastatina Zentiva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano i veicoli o si usano macchinari, occorre prendere in considerazione il fatto che, nell'esperienza post-marketing, è stato raramente segnalato capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti eventi avversi che sono stati 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 il paragrafo 5.1). Nel caso dell'HPS sono stati registrati solo eventi avversi di grado severo nonché mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e della CK. Nel caso di 4S sono stati registrati tutti gli eventi avversi 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 eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere il paragrafo 5.1) su 20.536 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con simvastatina 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuti ad effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (> 3 x LSN confermati da test ripetuti) nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con simvastatina 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia.

Non nota: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Rari: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.

Molto raro: alterazioni della memoria.

Non nota: miastenia gravis

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata, compromissione della visione.

Non nota: miastenia oculare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: patologia interstiziale polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Raro: stitichezza, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite/ittero.

Molto raro: insufficienza epatica fatale e non fatale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Molto raro: eruzioni lichenoidi da farmaco.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Molto raro: rottura muscolare.

*In uno studio clinico si sono verificati comunemente miopatia in pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,02% rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). *Non nota:* tendinopatia, qualche volta complicata da rottura, miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)**

** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM), una miopatia autoimmune durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi 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

Non nota: disfunzione erettile.

Molto raro: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rari: astenia.

È stata segnalata raramente 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

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

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compresa Simvastatina Zentiva.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (per es., perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statina inclusa simvastatina.

Queste alterazioni cognitive sono state segnalate con tutte le statine. 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 avversi sono stati riportati 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 $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 48 settimane che ha coinvolto bambini e adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca almeno da 1 anno) di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 175), il profilo di sicurezza e di tollerabilità del gruppo trattato con simvastatina era in generale simile al gruppo trattato con placebo. Non si conoscono gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti dopo un anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Fino 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 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 d'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.

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 della 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 di età) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con simvastatina 40 mg/die e 10.267 pazienti 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 simvastatina 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina 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%] verso 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 diminuito anche il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi per CHD) del 27% ($p < 0,0001$). Simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascularizzazione coronarica (inclusi il by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascularizzazione periferica e di altre procedure di rivascularizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. Simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascularizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e specialmente 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 del 3,3%). Il rischio di decesso per CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). Simvastatina ha diminuito anche il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso per CHD più IM non fatale silente accertato in ospedale) del 34%. Inoltre, Simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statistica 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 rivascularizzazione coronarica, ictus non-fatale o fatale, o procedura di rivascularizzazione 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 ($n = 1.553$; 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 $0,35 \pm 0,01$ 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 sull'efficacia e sulla sicurezza di simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state del 30, 38, 41 e 47%, rispettivamente. Negli studi sui pazienti con iperlipidemia combinata (mista) su simvastatina 40 mg e 80 mg, le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state del 28 e del 33% (placebo: 2%), rispettivamente, e gli incrementi medi del C-HDL sono stati del 13 e del 16% (placebo: 3%), rispettivamente.

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco verso placebo, 175 pazienti (99 ragazzi con grado II nella scala della crescita di Tanner e 76 ragazze che erano nella fase post-menarca almeno da 1 anno) tra i 10 e i 17 anni di età (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH), sono stati randomizzati per il trattamento con simvastatina o con placebo, per la durata di 24 settimane (studio base). L'inclusione nello studio richiedeva livelli basali di colesterolo LDL tra 160 e 400 mg/dL e almeno un genitore con livelli di colesterolo LDL > 189 mg/dL. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) era di 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg per il resto del trattamento. 144 pazienti selezionati hanno continuato il trattamento per altre 24 settimane e hanno ricevuto 40 mg di simvastatina o placebo.

La simvastatina ha ridotto significativamente i livelli di colesterolo LDL, trigliceridi e Apolipoproteina B. I risultati ottenuti con lo studio esteso a 48 settimane erano comparabili a quelli osservati nello studio base.

Dopo 24 settimane di trattamento la media ottenuta dei livelli di colesterolo LDL era di 124,9 mg/dL (intervallo: 64,0 - 289,0 mg/dL) nel gruppo che aveva ricevuto 40 mg di simvastatina rispetto a un valore di 207,8 mg/dL (intervallo: 128,0 - 334,0 mg/dL) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con un dosaggio aumentato a 10, 20 e fino a 40 mg giornalieri ad intervalli di 8 settimane), simvastatina diminuisce il valore medio di colesterolo LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal valore basale), dell'Apolipoproteina B del 32,4% (placebo: 0,5%) e i livelli medi dei trigliceridi del 7,9% (placebo: 3,2%), e aumenta il valore medio di colesterolo HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%).

Il beneficio a lungo termine di simvastatina sugli eventi cardiovascolari nei bambini con heFH è sconosciuto.

La sicurezza e l'efficacia di un dosaggio superiore ai 40 mg giornalieri non è stato studiato in bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nell'infanzia per ridurre la morbilità e mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

5.4 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo che è 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 farmacocinetici nei bambini e negli adolescenti.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

Simvastatina ed il suo metabolita attivo sono legati alle proteine plasmatiche 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 farmaco assorbiti escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita media è stata di 1,9 ore. Solo un valore medio dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come inibitori.

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 SLOC1B1

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno un'attività di OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120% nei portatori eterozigoti (CT) dell'allele C e di 221% nei portatori omozigoti (CC) rispetto a quei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è un rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina acida, che può determinare un aumento del rischio di rhabdomiolisi (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 che possono essere 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:

Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, butilidrossianisolo, magnesio stearato, talco.

Film di rivestimento:

Idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido (E 171), talco.

6.4 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.6 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, o 100 compresse (PVC/PE/PVDC/Al blister).

50 compresse (blister divisibile per dose unitaria, per uso ospedaliero - PVC/PE/PVDC/Al blister)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Via P. Paleocapa, 7
20121 Milano

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

10 compresse in blister	AIC n. 037593011
14 compresse in blister	AIC n. 037593023
20 compresse in blister	AIC n. 037593035
28 compresse in blister	AIC n. 037593047
30 compresse in blister	AIC n. 037593050
50 compresse in blister	AIC n. 037593062
56 compresse in blister	AIC n. 037593074
100 compresse in blister	AIC n. 037593086
50 compresse in blister divisibile per dose unitaria	AIC n. 037593098

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02.04.2007

Data dell'ultimo Rinnovo: 12.10.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO