

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 70 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa rivestita con film contiene 280 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Simvastatina Pfizer 10 mg compresse

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

Simvastatina Pfizer 20 mg compresse

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

Simvastatina Pfizer 40 mg compresse

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'intervallo di dosi è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera. Aggiustamenti della dose, se richiesti, devono essere effettuati ad intervalli non inferiori a 4 settimane, sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in dose singola alla sera. La dose da 80 mg è raccomandata solamente nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto i loro scopi di trattamento a basse dosi e quando ci si aspetta che i benefici superino i 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 Pfizer. La dose iniziale usuale è 10-20 mg/die somministrati in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria un'ampia riduzione del colesterolo LDL (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 raccomandata di simvastatina è 40 mg/die alla sera. In questi pazienti, Simvastatina Pfizer deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione cardiovascolare

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

Nei pazienti che assumono Simvastatina Pfizer in concomitanza con fibrati diversi da gemfibrozil (vedere paragrafo 4.3) o fenofibrato, la dose di Simvastatina Pfizer non deve superare i 10 mg/die. Nei pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem in concomitanza con Simvastatina Pfizer, la dose di Simvastatina Pfizer non deve superare i 20 mg/die (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Posologia nell'insufficienza renale

Non sono necessarie modificazioni della dose in pazienti con insufficienza renale moderata.

In pazienti con insufficienza 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.

Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

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

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e stadi superiori e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno, di 10-17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose usuale di partenza raccomandata è 10 mg una volta al giorno alla sera. I bambini e gli adolescenti devono essere posti in regime di dieta standard ipocolesterolemica prima di iniziare il trattamento con simvastatina; si deve continuare questa dieta durante il trattamento con simvastatina.

L'intervallo di dosaggio 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 di dose devono essere fatti ad intervalli di 4 o più settimane.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente.
- Gravidanza e allattamento (vedere il paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4. e 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolari associati ad innalzamenti dei livelli della creatininchinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma (ULN). La miopia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e, molto raramente, si sono verificati casi fatali. Il rischio di miopia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopia/rabdomiolisi è correlato alla dose. In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, 24.747 dei quali (circa il 60%) sono stati arruolati in studi con follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopia 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 prodotti medicinali interagenti sono stati esclusi.

In uno studio clinico in cui pazienti con storia di infarto del miocardio erano stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopia era stata approssimativamente di 1,0% rispetto allo 0,02% in pazienti trattati con 20 mg/die. Circa la metà di questi casi di miopia avvenne durante il primo anno di trattamento. L'incidenza della miopia durante ciascun successivo anno di trattamento fu approssimativamente dello 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il rischio di miopia è più alto nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto a quelli in terapia con altre statine con una similare efficacia nell'abbassamento dei valori del colesterolo LDL. Simvastatina Pfizer alla dose di 80 mg deve, pertanto, essere usata solo in pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari, che non hanno raggiunto i loro obiettivi terapeutici a basse dosi e quando ci si aspetta che i benefici superino i potenziali rischi. In pazienti che assumono simvastatina 80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di simvastatina o un regime terapeutico alternativo a base di statine con un minor potenziale per le interazioni farmaco-farmaco (vedere sotto "*Misure per ridurre il rischio di miopia causata da interazioni con medicinali*") e i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Misurazione dei livelli di creatininchinasi

I livelli di creatininchinasi (CK) non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa plausibile alternativa di aumento di CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (superiore a 5 volte il limite superiore della norma), questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina, o che aumentano la dose di simvastatina, devono essere informati del rischio di miopia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolari non spiegabili.

Nei pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi le statine devono essere prescritte con cautela. Allo scopo di stabilire un valore basale di riferimento, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

- Anziani (età \geq 65 anni)
- Donne
- Disfunzione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool.

In questi casi, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, si raccomanda lo stretto monitoraggio del paziente. Se un 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 (superiore a 5 volte il limite superiore della norma), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con una statina, il paziente riferisce la comparsa di dolorabilità, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte il limite superiore della norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Si deve considerare l'interruzione del trattamento, inoltre, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultino inferiori a 5 volte il limite superiore della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

Se i sintomi si risolvono 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 tasso più alto di miopatia è stato osservato in pazienti titolati ad una dose di 80 mg (vedere paragrafo 5.1). E' consigliato effettuare delle misurazioni periodiche di CK poiché potrebbe essere utile identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non c'è alcuna certezza che tale monitoraggio prevenga la miopatia.

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

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), nefazodone), così come con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo. 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, verapamil o diltiazem con alcune dosi di simvastatina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico e statine (vedere il paragrafo 4.5).

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitato, la terapia

con simvastatina deve essere interrotta durante il trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa la 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 con gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3). A causa del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi, la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti che assumono simvastatina con altri fibrati, eccetto fenofibrato (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5).

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

L'uso concomitante di simvastatina a dosi superiori a 20 mg/die con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem 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 del CYP3A4, quando assunti in concomitanza con simvastatina, in particolare alle dosi più alte, possono manifestare un aumento del rischio di miopatia.

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e dosi di niacina (acido nicotinic) (≥ 1 g/die) in grado di modificare il profilo lipidico, ciascuno dei quali può causare miopatia quando somministrato da solo.

I medici che considerano la terapia combinata con simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinic) (≥ 1 g/die) in grado di modificare il profilo lipidico o prodotti contenenti niacina, devono valutare attentamente i potenziali benefici e rischi e devono attentamente monitorare i pazienti per ogni segnale o sintomo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare durante i mesi iniziali di terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale è aumentata.

In un'analisi ad interim di uno studio con risultati clinici ancora in corso, un comitato indipendente per la sorveglianza della sicurezza ha identificato un'incidenza di miopatia più alta del previsto nei pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinic/laropirant 2000 mg/40 mg. Pertanto, deve essere fatta attenzione durante il trattamento di pazienti cinesi con simvastatina (in particolare con dosi da 40 mg o superiori) in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinic) (≥ 1 g/die) in grado di modificare il profilo lipidico o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con le statine è dose-correlato, l'uso di simvastatina 80 mg con dosi di niacina (acido nicotinic) (≥ 1 g/die) in grado di modificare il profilo lipidico o prodotti contenenti niacina non è consigliato nei pazienti cinesi. Non è noto se ci sia un incremento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in concomitanza con dosi di niacina (acido nicotinic) (≥ 1 g/die) in grado di modificare il profilo lipidico o prodotti contenenti niacina.

Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere posti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.5). Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina.

Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a 3 volte il limite superiore della norma). 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 stabilito che hanno raggiunto una dose di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della

somministrazione della dose di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (per es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Deve essere posta particolare attenzione 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 tre volte il limite superiore della norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa. Si deve considerare che le ALT possono derivare dai muscoli, pertanto le ALT che aumentano con le creatinichinasi (CK) possono indicare miopatia (vedere sopra “*Miopatia/Rabdomiolisi*”).

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

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

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Polmonite interstiziale

Casi di disturbi polmonari interstiziali sono stati riportati con alcune statine, inclusa simvastatina, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni sintomatiche possono includere dispnea, tosse secca e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato polmonite interstiziale, la terapia con statine deve essere sospesa.

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

La sicurezza ed efficacia della simvastatina nei pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni, con ipercolesterolemia familiare eterozigote, sono state valutate in uno studio clinico controllato su adolescenti maschi in stadio di Tanner II e stadi superiori, e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di eventi avversi in generale simile a quello dei pazienti trattati con placebo. Le dosi maggiori di 40 mg non sono state studiate in questa popolazione. In questo studio controllato limitato, non vi sono stati effetti sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, e nessun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere i paragrafi 4.2, 4.8, 5.1). Le ragazze adolescenti devono essere informate su metodi contraccettivi alternativi, mentre sono in terapia con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Nei pazienti di età <18 anni, sicurezza ed efficacia non sono state studiate per periodi di trattamento >48 settimane e sono pertanto sconosciuti gli effetti sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale. La simvastatina non è stata studiata nei pazienti con meno di 10 anni di età, né nei soggetti in prepubertà e nelle ragazze prima del menarca.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

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

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati. Inoltre, vi è un'interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e i paragrafi 4.3 e 4.4). Quando vengono somministrati simvastatina e fenofibrato in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due medicinali. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. Casi rari di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la simvastatina in somministrazione concomitante con dosi di niacina ($\geq 1\text{g}/\text{die}$) in grado di modificare il profilo lipidico (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

La seguente tabella riassume le raccomandazioni per la prescrizione riguardanti i farmaci che interagiscono con la simvastatina (ulteriori dettagli sono contenuti nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate con un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi	
Farmaci che interagiscono con simvastatina	Raccomandazioni per la prescrizione
Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir) Nefazodone Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicati con simvastatina
Altri fibrati (eccetto fenofibrato)	Non superare 10 mg/die di simvastatina
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem	Non superare 20 mg/die di simvastatina
Acido fusidico	I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina.
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni con inibitori di 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, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), e nefazodone. 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, inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata così come quella con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa la simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, o diltiazem (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Fluconazolo

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

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato dalla 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 ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi 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 probabilmente a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante di gemfibrozil è controindicata.

Amiodarone

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi 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. Pertanto, nei pazienti che ricevono in concomitanza un trattamento con amiodarone, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die.

Bloccanti dei Canali del Calcio

- **Verapamil**

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'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 simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di diltiazem provocò un aumento di 2,7 volte dell'esposizione della simvastatina acida, presumibilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Pertanto, nei pazienti che

ricevono un trattamento concomitante con diltiazem, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg giornalieri.

- **Amlodipina**

I pazienti trattati con amlodipina in concomitanza con simvastatina mostrano un aumento del rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina causava un aumento di 1,6 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. Pertanto, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/die in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con amlodipina.

Inibitori moderati 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, in particolare alle dosi più alte, possono manifestare un aumento del rischio di miopatia.

Niacina (acido nicotinico)

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

Acido fusidico

Il rischio di miopatia può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico con le statine, inclusa la simvastatina. Con la simvastatina sono stati segnalati casi isolati di rabdomiolisi. Può essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento con simvastatina. Se l'associazione si dimostra necessaria, i pazienti trattati con acido fusidico e simvastatina devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio (vedere il paragrafo 4.4).

Succo di pompelmo

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

Colchicina

Sono stati riportati casi di miopatia e rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti con insufficienza renale. E' consigliato uno stretto monitoraggio clinico dei pazienti che stanno assumendo questa combinazione.

Rifampicina

Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, nei pazienti sotto terapia a lungo termine di rifampicina (per es. trattamento della tubercolosi) può verificarsi una perdita di efficacia di simvastatina. In uno studio farmacocinetico in volontari sani, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) per la simvastatina acida era diminuita del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri medicinali

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Pertanto non ci si aspetta 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 elevato. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di simvastatina viene modificata 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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Simvastatina Pfizer è controindicata 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 prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a simvastatina 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 od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina 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 l'ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, Simvastatina Pfizer non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con Simvastatina Pfizer 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 vengano escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e poiché potrebbero verificarsi gravi reazioni avverse, le donne che assumono Simvastatina Pfizer non devono allattare (vedere il paragrafo 4.3).

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

Simvastatina Pfizer ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che raramente sono stati segnalati capogiri durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti effetti avversi, 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 vasti studi clinici a lungo termine, controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20.536 e 4.444 pazienti, rispettivamente (vedere il paragrafo 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo eventi avversi gravi oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli effetti 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 associati 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 simvastatina 40 mg/die (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 dovuta 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 miopatia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (superiori a 3 volte il limite superiore della norma con conferma attraverso 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.

La frequenza degli eventi avversi elencati di seguito viene definita usando la convenzione seguente.

Molto comuni: $\geq 1/10$

Comuni: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comuni: da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rari: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Molto rari: $< 1/10.000$

Non nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rari: anemia.

Disturbi psichiatrici

Molto rari: insonnia

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso:

Rari: cefalea, parestesia, capogiri, neuropatia periferica.

Molto rari: compromissione della memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali:

Rari: stipsi, dolore addominale, meteorismo, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Rari: epatite/ittero.

Molto rari: insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

*In uno studio clinico, la miopatia si verifica comunemente in pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto a pazienti trattati con 20 mg/die (1,0% vs 0,2% rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Non nota: tendinopatia, talvolta complicata da rottura.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

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 ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Esami diagnostici:

Rari: aumenti delle transaminasi sieriche (alanina-aminotrasferasi, aspartato-aminotrasferasi, 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).

I seguenti eventi avversi addizionali sono stati riportati con alcune statine

- Disturbi del sonno, compresi incubi
- Perdita della memoria
- Disfunzione sessuale
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Bambini e adolescenti (10-17 anni di età)

In uno studio a 48 settimane su bambini e adolescenti (maschi in stadio di Tanner II e stadi superiori e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno) di 10-17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=175), il profilo di sicurezza e tollerabilità del gruppo trattato con Simvastatina Pfizer si è rivelato in generale simile a quello del gruppo trattato con placebo. Gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale e sessuale sono sconosciuti. Non sono al momento disponibili dati oltre l'anno di trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi

Codice ATC: C10A A01

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

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL 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 la 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 tra C-LDL e C-HDL sono ridotti.

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

Nell'Heart Protection Study (HPS) sono stati studiati gli effetti della terapia con simvastatina su 20.536 pazienti (40-80 anni) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con simvastatina, 40 mg/die e 10.267 con placebo per una durata media di 5 anni. Al basale, 6793 pazienti (33%) avevano livelli di C-LDL al di sotto di 116 mg/dl; 5063 pazienti (25%) avevano livelli compresi fra 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8680 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 (1328 [12,9%] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1507 [14,7%] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,0003$), a causa di una riduzione del 18% del tasso di decesso coronarico (587 [5,7%] vs 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; riduzione dell'1,2% del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30% ($p < 0,0001$) e del 16% ($p = 0,006$), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25% ($p < 0,0001$) attribuibile al 30% di riduzione di ictus ischemico ($p < 0,0001$). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21% ($p = 0,0293$). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sotto o al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/l all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4444 pazienti con CHD e 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 ($n = 2221$) o placebo ($n = 2223$) per una durata mediana di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30% (riduzione del rischio assoluto 3,3%). Il rischio di decesso da CHD è stato ridotto del 42% (riduzione del rischio assoluto del 3,5%). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso da CHD più IM non fatale silente accertato in ospedale) del 34%. Inoltre, la simvastatina ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28%. Non vi è stata differenza statisticamente significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

Lo studio Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a quello con 20 mg (follow-up medio di 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVEs; definito come CHD fatale, MI non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus fatale o non fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con una storia di infarto del miocardio. Non c'era alcuna significativa differenza nell'incidenza del MVEs tra i due gruppi; simvastatina 20 mg ($n=1553$; 25,7%); vs simvastatina 80 mg ($n=1.477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI:0,88 a 1,01. La differenza assoluta nel C-LDL tra i due gruppi nel corso dello studio era di $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. I profili di sicurezza erano simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza della miopia che era approssimativamente 1,0% per i pazienti in trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a 0,02% per i pazienti trattati con simvastatina 20 mg. Circa la metà di questi casi di miopia avveniva durante il primo anno di trattamento. L'incidenza della miopia durante ciascun successivo anno di trattamento era approssimativamente di 0,1%.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

Negli studi di confronto su efficacia e sicurezza della 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) con simvastatina 40 mg e 80 mg, le riduzioni mediane dei

trigliceridi sono state del 28 e del 33% (placebo: 2%), rispettivamente, e gli incrementi medi del C-HDL sono stati del 13 e del 16% (placebo: 3%), rispettivamente.

Studi clinici in bambini e adolescenti (10-17 anni)

In uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi allo stadio II di Tanner e oltre e 76 ragazze almeno un anno oltre il menarca) di età compresa tra 10 e 17 anni (età media 14.1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) sono stati randomizzati a simvastatina o placebo per 24 settimane (studio base). L'inclusione nello studio richiedeva livelli basali di C-LDL tra 160 e 400 mg/dl e almeno un genitore con livelli di C-LDL >189 mg/dl. La dose di simvastatina (una volta al giorno di sera era 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane e 40 mg in seguito. In un'estensione di ulteriori 24 settimane, 144 pazienti furono scelti per continuare la terapia e ricevettero 40 mg di simvastatina o placebo.

La simvastatina ha diminuito significativamente i livelli plasmatici di C-LDL, TG e ApoB. I risultati dell'estensione alla 48esima settimana erano comparabili con quelli osservati nello studio base. Dopo 24 settimane di trattamento, il valore medio di C-LDL ottenuto era di 124,9 mg/dl (intervallo 64,0-289,0 mg/dl) nel gruppo simvastatina 40 mg, confrontato con 207,8 mg/dl (intervallo 128,0-334,0 mg/dl) nel gruppo placebo.

Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con dosi progressive di 10, 20 e fino a 40 mg al giorno a intervalli di 8 settimane) la simvastatina ha ridotto il C-LDL medio del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal basale), ApoB del 32,4% (placebo 0,5%), e livelli TG medi del 7,9% (placebo 3,2%) ed ha aumentato i livelli di C-HDL dell'8,3% (placebo 3,6%). I benefici a lungo termine della simvastatina su eventi cardiovascolari nei bambini con HeFH non sono noti.

La sicurezza ed efficacia di dosi oltre 40 mg/giorno non sono state studiate nei bambini con HeFH. L'efficacia a lungo termine della terapia con simvastatina nei bambini per ridurre la mortalità e morbilità in 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 nell'adulto. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e altri 4 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, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escretata nelle urine come sostanze inibitorie.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Idrossianisolo butilato (E320)
Acido ascorbico (E300)
Acido citrico monoidrato (E330)
Cellulosa microcristallina (E460a)
Amido di mais pregelatinizzato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172) (per 10, 20 mg)
Ferro ossido rosso (E172) (per 10, 20, 40 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

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

AIC n. 039966015/M - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966027/M - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966039/M - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966041/M - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966054/M - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966066/M - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966078/M - "10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966080/M - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966092/M - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966104/M - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966116/M - "20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966128/M - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966130/M - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966142/M - "20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966155/M - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966167/M - "20 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966179/M - "20 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966181/M - "20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966193/M - "40 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966205/M - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966217/M - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966229/M - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966231/M - "40 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966243/M - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966256/M - "40 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966268/M - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 039966270/M - "40 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31/03/2011

10. DATA REVISIONE DEL TESTO

02/2013