RIASSUNTO CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TURSTAT 10 mg compresse rivestite con film.
TURSTAT 20 mg compresse rivestite con film
TURSTAT 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TURSTAT 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
principio attivo: simvastatina 10 mg
TURSTAT 20 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
principio attivo: simvastatina 20 mg
TURSTAT 40 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
principio attivo: simvastatina 40 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, debbono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che con dosaggi più bassi non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 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 TURSTAT. Il dosaggio iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrato in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria una ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45 %) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Prevenzione cardiovascolare

Il dosaggio abituale di TURSTAT è 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 farmacologia può essere iniziata simultaneamente alla dieta ed all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

Terapia concomitante

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

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

Dosaggio nell'insufficienza renale

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

Uso negli anziani

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

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

Per i bambini e gli adolescenti (ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e ragazze in post-menarca da almeno un anno, dai 10 ai 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'usuale dosaggio iniziale raccomandato è 10 mg al giorno somministrato 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; si deve continuare questa dieta durante il trattamento con simvastatina.
L'intervallo di dosaggio raccomandato è 10-40 mg/die; il dosaggio massimo raccomandato è 40 mg/die. I dosaggi devono essere individualizzati in base all'obiettivo terapeutico raccomandato secondo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1). Gli aggiustamenti di dosaggio devono essere implementati ad intervalli di 4 o più settimane.
L'esperienza con simvastatina nei bambini in età prepuberale è limitata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente
- Gravidanza e allattamento (vedere sezione 4.6)
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo,posaconazolo inibitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir),boceprevir, telaprevir 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 d'impiego

Malattia interstiziale polmonare
Con alcune statine, inclusa simvastatina, sono stati riportati casi 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

Miopatia/rabdomiolisi
La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolari associati ad innalzamenti dei livelli della creatinchinasi (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 si sono molto raramente verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, con 24.747 pazienti (circa il 60%) dei quali arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno per 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 prodotti medicinali interagenti sono stati esclusi.
In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0% rispetto a un'incidenza dello 0,02% riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1% (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
Il rischio di miopatia è più elevato nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto alle altre terapie a base di statine con efficacia simile nel ridurre il C-LDL. Pertanto, la dose di 80 mg di simvastatina deve essere usata soltanto in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicazioni cardiovasculari 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).

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

Prima del trattamento
Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano il dosaggio della stessa, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolari non spiegabili.

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

- Anziani (età > 65 anni)
- Sesso femminile
- Compromissione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool.

Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, ed in caso di trattamento si raccomanda lo stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato od 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 (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma), non deve essere iniziato il trattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Durante il trattamento
Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolorabilità, debolezza o crampi muscolari senza causa apparente, 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.

Solo 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 al più basso dosaggio e sotto stretto monitoraggio.

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

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

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

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con alcuni dosaggi di simvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico con le statine (vedere il paragrafo 4.5).

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo,voriconazolo, inbitori della proteasi dell'HIV (es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere sezioni 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 durante il trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo , verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.
L'uso di simvastatina 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si deve agire con cautela quando il fenofibrato viene prescritto con la simvastatina, in quanto entrambi i farmaci possono causare miopatia se somministrati da soli.
La simvastatina non deve essere co-somministrata con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione (vedere paragrafo 4.5). 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. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di simvastatina e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg/die con amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem deve essere evitato (vedere 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 co-somministrazione di simvastatina con un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 2-5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose di simvastatina. Per alcuni moderati inibitori del CYP3A4 ad esempio il diltiazem, è raccomandata una dose massima di 20 mg di simvastatina (vedere paragrafo 4.2).

Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.
I medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono soppesare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno o sintomo di dolore, sensibilità, o debolezza muscolari, in particolare durante i mesi iniziali della terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale viene aumentata.
In un'analisi ad interim di uno studio clinico di outcome in corso, un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza ha identificato in pazienti cinesi che assumevano simvastatina 40 mg e acido nicotinico/laropiprant 2000 mg/40 mg un'incidenza di miopatia più alta rispetto a quella attesa. Pertanto, si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con simvastatina (particolarmente con dosi di 40 mg o più alti) in somministrazione concomitante con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Poiché il rischio di miopatia con statine è correlato con la dose, nei pazienti cinesi non è raccomandato l'uso di simvastatina 80 mg con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥1 g/die) o prodotti contenenti niacina. Non è noto se ci sia un aumento del rischio di miopatia in altri pazienti asiatici trattati con simvastatina in somministrazione concomitante con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Si raccomanda di eseguire gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è 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 (per 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 tre volte il limite superiore della norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa.
Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra Miopatia/rabdomiolisi)
Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e 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 TURSTAT interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con TURSTAT.
Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità sostenute di alcool.

Come con altri farmaci 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.

Uso nei bambini e negli adolescenti (età 10-17 anni)
La sicurezza e l'efficacia della simvastatina in pazienti dai 10 ai 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti in stadio di Tanner II e superiore e in ragazze in post-menarca da almeno un anno. I pazienti trattati con simvastatina hanno avuto un profilo di esperienze avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. **In questa popolazione non sono stati studiati dosaggi superiori ai 40 mg**. In questo studio controllato di dimensione limitata, non c'è stato alcun effetto rilevabile sulla crescita o sulla maturazione sessuale nei ragazzi o ragazze adolescenti, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze (vedere i paragrafi 4.2, 4.8, e 5.1). Alle adolescenti si devono dare consigli su metodi contraccettivi appropriati durante la terapia con simvastatina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). In pazienti di età inferiore ai 18 anni, non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di durata superiore alle 48 settimane e non sono noti gli effetti a lungo termine sulla maturazione fisica, intellettuale, e sessuale. La simvastatina non è stata studiata in pazienti di età inferiore ai 10 anni, e neppure nei bambini in età prepuberale e nelle ragazze in pre-menarca.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 – 6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Ridotta funzione delle proteine di trasporto
La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica a simvastatina e accrescere il rischio di miopatia e rabdomiolisi . Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T > C .
I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T > C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, hanno un'aumentata esposizione sistemica a simvastatina e un maggior rischio di miopatia . Il rischio di miopatia correlato ad un alto dosaggio (80 mg) di simvastatina è di circa 1 % in generale, senza test genetici . Sulla base dei risultati dello studio SEARCH , i portatori dell'allele omozigote C (chiamato anche CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15 % di sviluppare miopatia entro un anno , mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5 % . Il rischio relativo è 0.3 % in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2) . Ove disponibile , la genotipizzazione per la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione rischio-beneficio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti e le alte dosi, in quelli in cui si riscontra il genotipo CC , dovrebbero essere evitate. Tuttavia , l'assenza di questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.
Il 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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Interazioni farmacodinamiche

Interazioni con farmaci 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 una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica.
Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 le i paragrafi 4.2, 4.3, e 4.4).

Interazioni farmacologiche associate con un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi

Medicinali che interagiscono con simvastatina	**Raccomandazioni per la prescrizione**
Potenti inibitori del CYP3A4, pe es. Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (Es. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicati con la simvastatina
Altri fibrati (eccetto il fenofibrato)	Non superare 10 mg di simvastatina al giorno
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem	Non superare 20 mg di simvastatina al giorno
Acido fusidico	Non raccomandato con simvastatina.
Succo di pompelmo	Evitare di bere succo di pompelmo quando si assume simvastatina

Effetti di altri medicinali sulla simvastatina

Interazioni con il 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 della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo,posaconazolo,voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV(e.s. nelfinavir) boceprevir, telaprevir 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 al metabolita acido.

Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo,posaconazolo,voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV(es. nelfinavir),boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata come pure con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3)..

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Ciclosporina
Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina con simvastatina, quindi l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere 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, quindi l'uso con danazolo è controindicato (vedere paragrafi 4.3e 4.4).

Gemfibrozil
Gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte possibilmente a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione. La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata. (vedere sezioni 4.2 e 4.4).

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

Verapamil
Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo a un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione al metabolita acido presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con verapamil.

Diltiazem
Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo a un incremento pari a 2,7 volte dell'esposizione al metabolita acido presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con diltiazem

Amlodipina
I pazienti in terapia concomitante con amlodipina e simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina ha causato un aumento di 1,6 volte nell'esposizione al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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.

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

Acido fusidico
Il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con 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 rabdomiolisi (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

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 della 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 È consigliabile uno stretto monitoraggio clinico di tali pazienti che assumono questa combinazione

Rifampicina
Poiché la rifampicina è un potente induttore del citocromo P450 3A4, i pazienti in terapia con rifampicina a lungo termine (ad esempio trattamento della tubercolosi) ossono andare incontro a perdita di efficacia da parte della simvastatina. In uno studio farmacocinetico su volontari sani, l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) per la simvastatina acido era diminuita del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Anticoagulanti orali
In due studi clinici, uno in volontari 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 od interrotto si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

TURSTAT è controindicato durante la gravidanza (vedere sezione 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 TURSTAT 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 TURSTAT od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con TURSTAT 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, TURSTAT non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con TURSTAT deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e poiché potrebbero verificarsi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

reazioni avverse serie, le donne che assumono TURSTAT non devono allattare (vedere paragrafo 4.3).

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

TURSTAT ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiro durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze dei seguenti effetti 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 ampi studi clinici di lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20.536 e 4.444 pazienti rispettivamente (vedere sezione 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo eventi avversi seri 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 correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere sezione 5.1) su 20.536 pazienti trattati con TURSTAT 40 mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con TURSTAT 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 TURSTAT 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 TURSTAT 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 TURSTAT 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 (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Raro: anemia.

Disturbi psichiatrici
Molto raro: insonnia.
Non nota: depressione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema nervoso:
Raro: cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica.
Molto raro: alterazione della memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non nota: malattia polmonare interstiziale

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Raro: eruzione cutanea, prurito, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Raro: miopatia * (inclusa miosite), rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), mialgia, crampi muscolari.
Non nota: tendinopatia, talvolta complicata da rottura.

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Rari: astenia.

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

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

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati con alcune statine:

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

Bambini e adolescenti (età 10-17 anni)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi
Codice ATC: C10A A01

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.

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL di simvastatina può coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastina. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Il trattamento con 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 %] *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 il by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altre procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30 % (p < 0,0001) e del 16 % (p = 0,006), rispettivamente. La simvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 25 % (p < 0,0001) attribuibile al 30 % di riduzione di ictus ischemico (p < 0,0001). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, la simvastatina ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21 % (p = 0,0293). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con simvastatina sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale al basale di 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e simvastatina 20-40 mg/die (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) per una durata mediana di 5,4 anni. La simvastatina ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto 3,3 %). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). La simvastatina ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata 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 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 rivascolarizzazione coronarica, ictus non-fatale o fatale, o procedura di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg (n = 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 ± 0,01 mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopatia che è stata approssimativamente dell'1,0% per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con 20 mg. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1%.

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

Studi clinici in bambini e adolescenti (età 10-17 anni)
In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, 175 pazienti (99 ragazzi in stadio di Tanner II e superiore e 76 ragazze in post-menarca da almeno un anno) dai 10 ai 17 anni di età (età media di 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o con placebo per 24 settimane (studio base). Il criterio di inclusione nello studio richiedeva un livello di C-LDL al basale compreso tra 160 e 400 mg/dl ed almeno un genitore con un livello di C-LDL > 189 mg/dl. Il dosaggio di simvastatina (una volta al giorno alla sera) è stato 10 mg per le prime 8 settimane, 20 mg per le seconde 8 settimane, e successivamente 40 mg. In uno studio di estensione di 24 settimane, 144 pazienti sono stati selezionati per continuare la terapia ed hanno ricevuto simvastatina 40 mg o placebo.
Simvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di C-LDL, TG e Apo B. I risultati dello studio di estensione a 48 settimane sono stati paragonabili con quelli osservati nello studio base.
Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo simvastatina 40 mg è stato ottenuto il valore medio di C-LDL di 124,9 mg/dl (range: 64,0-289,0 mg/dl) rispetto a 207,8 mg/dl (range: 128,0-334,0 mg/dl) ottenuto nel gruppo placebo.
Dopo 24 settimane di trattamento con simvastatina (con aumenti di dosaggio da 10, 20 fino a 40 mg al giorno ad intervalli di 8 settimane), la simvastatina ha ridotto i livelli medi di C-LDL del 36,8% (placebo: aumento dell'1,1% dal basale), di Apo B del 32,4% (placebo: 0,5%), e i livelli mediani dei TG del 7,9% (placebo: 3,2%) ed ha aumentato i livelli medi di C-HDL dell'8,3% (placebo: 3,6%). Nei bambini con heFH non sono noti i benefici a lungo termine di Simvastatina Actavis sugli eventi cardiovascolari.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La simvastatina è un lattone inattivo prontamente idrolizzato in vivo nella forma beta-idrossiacida corrispondente, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi ha

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

luogo principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi a livello del plasma umano è molto lenta.

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

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

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

Eliminazione
La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere sezioni 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, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3 % della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.

Simvastatina è attivamente trasportata negli epatociti tramite il carrier OATP1B1 .
Popolazioni speciali
Portatori dell' allele SLCO1B1 c. 521T > C hanno un'attività OATP1B1 ridotta. L' esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo , simvastatina acida, è 120 % nei portatori eterozigoti del allele C (CT) e 221 % negli omozigoti (CC) rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT) . L' allele C ha una frequenza del 18 % nella popolazione europea . Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina , che può portare ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, olio di ricino idrogenato, amido pregelatinizzato, talco, magnesio stearato, ipromellosa, silice colloidale anidra, macrogol 6000, titanio diossido, butil-idrossianisolo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister in PVC/PVDC/AL
20 compresse rivestite con film da 10 mg
10 compresse rivestite con film da 20 mg
28 compresse rivestite con film da 20 mg
10 compresse rivestite con film da 40 mg
28 compresse rivestite con film da 40 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmaceutici TS S.r.l. Via M.G dell'Unità, 2 – 00046 Grottaferrata (Roma)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TURSTAT 10 mg compresse rivestite con film – 20 compresse rivestite con film 10 mg:
AIC: 038359016
TURSTAT 20 mg compresse rivestite con film – 10 compresse rivestite con film 20 mg:
AIC: 038359028
TURSTAT 20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse rivestite con film 20 mg:
AIC:038359030
TURSTAT 40 mg compresse rivestite con film – 10 compresse rivestite con film 40 mg:
AIC:038359042
TURSTAT 40 mg compresse rivestite con film – 28 compresse rivestite con film 40 mg:
AIC:038359055

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

22/09/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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