

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Actalipid 10 mg filmsko obložene tablete.

Actalipid 20 mg filmsko obložene tablete.

Actalipid 40 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta Actalipid 10 mg vsebuje 10 mg simvastatina;

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka tableta vsebuje 65,73 mg monohidrat laktoze

Ena filmsko obložena tableta Actalipid 20 mg vsebuje 20 mg simvastatina;

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka tableta vsebuje 131,46 mg monohidrat laktoze

Ena filmsko obložena tableta Actalipid 40 mg vsebuje 40 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka tableta vsebuje 262,92 mg monohidrat laktoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Actalipid 10 mg je marelične barve, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani.

Actalipid 20 mg je rumeno rjave barve, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani.

Actalipid 40 mg je opečnato rdeče barve, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani.

Tablete se lahko razpolovijo na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke terapije (npr. telesno dejavnost, zmanjšanje telesne mase) ni zadosten.

Zdravljenje homozigotne familiarne hiperholesterolemije kot dodatek dieti in drugim terapijam za zniževanje lipidov (npr. aferezi LDL), ali če takšne terapije niso primerne.

Kardiovaskularna preventiva

Zmanjšanje kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti pri bolnikih z manifestno aterosklerotično kardiovaskularno boleznijo ali diabetesom mellitusom, z normalno ali zvišano koncentracijo holesterola, kot dodatek h korekciji drugih dejavnikov tveganja in drugi kardioprotektivni terapiji (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerni razpon je od 5 do 80 mg na dan peroralno v enem odmerku zvečer. Če je odmerek treba prilagajati, morajo med prilagoditvami miniti vsaj 4 tedni, odmerek pa je dovoljeno povečati do največ 80 mg na dan v enem odmerku zvečer. Odmerek 80 mg je priporočljiv le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za kardiovaskularne zaplete, pri katerih cilj zdravljenja ni bil dosežen z nižjimi odmerki in kadar se pričakuje, da bo korist večja od možnega tveganja (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

Hiperholesterolemija

Bolniku morate predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora upoštevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom. Običajni začetni odmerek je od 10 do 20 mg na dan v enem odmerku zvečer. Bolnike, pri katerih je potrebno veliko znižanje holesterola LDL (več kot 45 %), lahko začnete zdraviti z 20 do 40 mg na dan v enem odmerku zvečer. Če je odmerek treba prilagajati, je to treba narediti, kot je opisano zgoraj.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

Glede na rezultate kontrolirane klinične študije je priporočeni začetni odmerek simvastatina 40 mg na dan zvečer. Simvastatin morate pri teh bolnikih uporabiti kot dodatek drugim terapijam za zniževanje lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšne terapije niso na voljo.

Kardiovaskularna preventiva

Za bolnike z velikim tveganjem za koronarno bolezen srca (CHD-coronary heart disease, s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajno odmerjanje simvastatina od 20 do 40 mg na dan v enem odmerku zvečer. Farmakoterapijo lahko uvedete hkrati z dieto in telesno dejavnostjo. Če je odmerek treba prilagajati, je to treba narediti, kot je opisano zgoraj.

Sočasna zdravila

Simvastatin je učinkovit sam ali v kombinaciji z adsorbenti žolčnih kislin. Simvastatin je treba vzeti > 2 uri pred ali > 4 ure po adsorbentu žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo fibrate, razen gemfibrozila (glejte poglavje 4.3) ali fenofibrata, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo amiodaron, amlodipin, verapamil ali diltiazem, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Odmerjanje pri bolnikih z insuficienco ledvic

Bolnikom z zmerno insuficienco ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba natančno pretehtati odmerke nad 10 mg na dan; če so potrebni, jih morate uvesti previdno.

Odmerjanje pri starejših bolnikih

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih v starosti od 10 do 17 let

Za otroke in mladostnike (fante s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so vsaj eno leto po menarhi, starost od 10 do 17 let) s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo je običajni priporočeni začetni odmerek 10 mg enkrat na dan zvečer. Pred uvedbo zdravljenja s simvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki se je morajo držati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočeni razpon odmerkov je od 10 do 40 mg na dan; največji priporočeni odmerek je 40 mg na dan. Odmerke je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na priporočeni cilj zdravljenja, kot ga svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Prilagoditve je treba narediti v presledkih 4 tedne ali več.

Izkušenj s simvastatinom pri otrocih pred puberteto je malo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno zvišanje serumskih transaminaz.
- Nosečnost ali dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (zdravilnih učinkovin, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) (npr. itrakonazola, ketokonazola, pozakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz HIV (npr. nelfinavir), boceprevirja, telaprevirja, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 4.4 in 4.5).
- Sočasna uporaba z gemfibrozilom, ciklosporinom ali danazolom (glejte poglavje 4.4 in 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko tudi simvastatin občasno povzroči miopatijo. Ta se kaže z bolečinami v mišicah, občutljivostjo ali šibkostjo mišic in zvišanjem kreatin-kinaze (CK) na več kot desetkratno zgornjo normalno mejo (ZNM). Miopatija se včasih pojavi kot rabdomioliza, z akutno odpovedjo ledvic zaradi mioglobinurije ali brez takšne odpovedi; zelo redko so bili opisani smrtni primeri. Tveganje za miopatijo je povečano pri visoki zaviralni aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi.

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je tveganje za miopatijo/rabdomiolizo tudi pri simvastatinu povezano z odmerkom. Po podatkih v bazi kliničnih preskušanj o 41.413 bolnikih, ki so dobivali simvastatin, je bila pri 24.747 bolnikih (približno 60 %), vključenih v raziskavo, ki so jih povprečno spremljali vsaj 4 leta, incidenca miopatije med uporabo 20 mg na dan 0,03 %, pri odmerku 40 mg na dan 0,08 % in pri odmerku 80 mg na dan 0,61 %. V teh preskušanjih so bolnike natančno nadzirali in nekatera zdravila, ki povzročajo interakcije, so bila izključena.

V kliničnem preskušanju, v katerem so bolnike z anamnezo miokardnega infarkta zdravili s simvastatinom 80 mg/dan (povprečno spremljanje 6,7 leta), je bila incidenca miopatije približno 1,0 % (v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, zdravljenih z 20 mg/dan). Približno polovica teh primerov miopatij se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Incidenca miopatije v vsakem nadaljnjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 % (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Tveganje za miopatijo je večje pri bolnikih, ki prejemajo 80 mg simvastatina, kot pri tistih, ki prejemajo druga statinska zdravila s podobno učinkovitostjo zniževanja holesterola LDL. Zato naj bi 80-mg odmerek simvastatina uporabljali le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za kardiovaskularne zaplete, ki ciljev zdravljenja ne dosežejo z manjšimi odmerki in pri katerih je mogoče pričakovati, da bodo koristi odtehtale možna tveganja. Za bolnike, ki jemljejo 80 mg simvastatina in potrebujejo zdravilo, s katerim so možne interakcije, je treba uporabiti manjši odmerek simvastatina ali neko drugo statinsko shemo, ki ima manjšo možnost medsebojnih delovanj zdravil (glejte spodaj, *Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzročajo medsebojna delovanja zdravil*, in poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) ne smete meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje izvida težavno. Če je izhodiščna vrednost CK zelo visoka (> 5-kratna ZNM), je treba CK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki začnajo zdravljenje s simvastatinom, in tiste, ki jim povečate odmerek simvastatina, morate opozoriti na tveganje za miopatijo in jim naročiti, naj nemudoma sporočijo, če se jim pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali njihova šibkost.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Da boste imeli referenčno izhodiščno vrednost CK, v naslednjih primerih izmerite CK pred začetkom zdravljenja:

- Starejši bolniki (starost > 65 let)
- Ženski spol
- Okvara ledvic
- Neurejen hipotiroidizem
- Osebna ali družinska anamneza prirojenih bolezní mišic
- Predhodno ugotovljeni toksični učinki na mišice med uporabo statina ali fibrata
- Zloraba alkohola

V takšnih okoliščinah morate tveganje, ki je povezano z zdravljenjem, pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično nadziranje. Če je bolnik kdaj prej imel mišične motnje med zdravljenjem s fibratom ali statinom, smete kakšno drugo zdravilo iz te skupine uvesti le zelo previdno. Če je izhodiščna raven CK zelo visoka (> 5-kratna ZMN), zdravljenja ne smete začeti.

Med zdravljenjem

Če se med zdravljenjem s statinskim zdravilom pojavijo bolečine v mišicah, šibkost mišic ali mišični krči, je treba izmeriti vrednost CK. Če je vrednost CK močno zvišana (> 5-kratna ZMN), ne da bi bolnik opravljal kakšno naporno telesno dejavnost, morate zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, pride v poštev prekinitev zdravljenja tudi v primeru, da je raven CK < 5-kratna ZMN. Če iz kakršnegakoli drugega razloga obstaja sum na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Če simptomi minejo in se raven CK normalizira, je mogoče ponovno uvesti isti statin oz. uvesti kakšen drug statin v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.

Pri bolnikih, ki so jim odmerek povečali na 80 mg, so zabeležili večji delež miopatije (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je redno merjenje CK, ker lahko koristi za odkritje subkliničnih primerov miopatije. Vendar pa ni zagotovila, da bo takšno spremljanje preprečilo miopatijo.

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred predvidenimi večjimi kirurškimi posegi ali ob nenadni hujši bolezni ali operaciji.

Poročali so o redkih primerih imunske nekrotizirajoče miopatije (IMNM) med ali po zdravljenju z nekaterimi statini. IMNM je klinično značilna trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišane serumske keratin kinaze, ki ostane kljub prekinitvi zdravljenja s statini.

Zmanjšano delovanje transportnih beljakovin

Zmanjšano delovanje jetrnih transportnih beljakovin OATP lahko poveča sistemsko izpostavljenost simvastatinu in tako poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Zmanjšano delovanje se lahko pojavi zaradi zavrtja z zdravili, ki imajo medsebojno delovanje (npr. ciklosporin), ali pri bolnikih, ki so nosilci genotipa SLCO1B1 c.521T>C.

Bolniki z alelom gena SLCO1B1 (c.521T>C), ki kodira manj aktivno beljakovino OATP1B1, imajo večjo sistemsko izpostavljenost simvastatinu in večje tveganje za miopatijo. Tveganje za miopatijo, povezano z velikim odmerkom simvastatina (80 mg), je na splošno, brez genetskega testiranja, okrog 1 %. Na podlagi rezultatov preskušanja SEARCH imajo homozigotni nosilci alela C (označujejo jih tudi CC), zdravljeni z 80 mg, 15 % tveganje za miopatijo v enem letu; pri heterozigotnih nosilcih alela C

(CT) je to tveganje 1,5 %. Pri bolnikih z najpogostejšim genotipom (TT) je to tveganje 0,3 % (glejte poglavje 5.2). Kjer obstaja možnost genotipizacije za prisotnost alela C, jo je treba vključiti kot del ocene koristi in tveganja pred predpisovanjem 80 mg simvastatina posameznemu bolniku; pri nosilcih genotipa CC se je treba izogibati velikim odmerkom. Vendar odsotnost tega gena na genotipizaciji ne izključuje možnosti za miopatijo.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, povzročeno z medsebojnim delovanjem zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)

Sočasna uporaba simvastatina z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, pozakonazolom, vorikonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavirom), boceprevirjem, telaprevirjem, nefazodonom), pa tudi z gemfibrozilom, ciklosporinom in danazolom bistveno poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Uporaba teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo poveča tudi sočasna uporaba amiodarona, amlodipina, verapamila ali diltiazema z nekaterimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Sočasna uporaba fusidne kisline in statinov lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Zato je sočasna uporaba simvastatina z zaviralci CYP3A4 itrakonazolom, ketokonazolom, pozakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavirom), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom) kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4 (zdravilnimi učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) ni mogoče izogniti, morate terapijo s simvastatinom med takšnim zdravljenjem prekiniti (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Poleg tega je previdnost potrebna med sočasno uporabo simvastatina z določenimi drugimi, manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Pitje grenivkinega soka med jemanjem simvastatina ni priporočljivo.

Uporaba simvastatina z gemfibrozilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zaradi tveganja za miopatijo in rabdomiolizo, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan pri bolnikih, ki dobivajo simvastatin z drugimi fibrati, razen fenofibratov (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Previdnost je potrebna pri predpisovanju fenofibrata s simvastatinom, kajti obe zdravili lahko povzročita miopatijo že v monoterapiji.

Simvastatina in fusidne kisline se sočasno ne sme uporabljati. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Bolnikom je treba svetovati, da v primeru, da občutijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic, takoj poiščejo medicinsko pomoč. Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih primerih, ko je potrebna daljša sistemska uporaba fusidne kisline, na primer pri zdravljenju hudih okužb, je treba o potrebi po sočasni uporabi simvastatina in fusidne kisline razmisliti za vsak primer posebej, zdravljenje pa mora potekati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih nad 20 mg na dan hkrati z amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ali diltiazemom se je treba izogniti (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Bolniki, ki sočasno s simvastatinom – zlasti z večjimi odmerki simvastatina – jemljejo druga zdravila z zmernim zaviralnim učinkom na CYP3A4, imajo lahko večje tveganje za miopatijo. Pri sočasnem jemanju simvastatina z zmernimi zaviralci CYP3A4 (zdravilnimi učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 2- do 5-krat), bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Za določene zmerne zaviralce CYP3A4, kot je na primer diltiazem, znaša najvišji priporočeni odmerek simvastatina 20 mg (glejte poglavje 4.2).

Med sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rabdomioliza; tako zaviralci reduktaze HMG-CoA kot niacin lahko povzročijo miopatijo, tudi če so uporabljeni sami.

Če zdravnik razmišlja o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin, mora natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega mora bolnika natančno kontrolirati glede mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in po povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Pri vmesni analizi potekajoče študije kliničnih izidov je neodvisni odbor za spremljanje varnosti, pri kitajskih bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina in nikotinsko kislino/laropiprant 2000 mg/40 mg, ugotovil incidenco miopatije, večjo od pričakovane. Zato je pri zdravljenju kitajskih bolnikov simvastatinom (zlasti z odmerki 40 mg ali več) potrebna previdnost, če je uporabljen z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin. Ker je tveganje miopatije s statini povezano z odmerkom, pri kitajskih bolnikih ni priporočljivo uporabljati 80 mg simvastatina z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin. Ni znano, ali je tveganje miopatije večje tudi pri drugih azijskih bolnikih, zdravljenih s simvastatinom sočasno z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin.

Sladkorna bolezen

Po nekaterih dokazih statini kot skupina zvišajo glukozo v krvi in lahko nekaterim bolnikom, ki imajo veliko tveganje za sladkorno bolezen v prihodnje, povzročijo tolikšno hiperglikemijo, da je potrebno ustrezno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar pa zmanjšanje žilne ogroženosti s statini odtehta to tveganje, ki zato ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statinom. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba klinično in biokemično kontrolirati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Učinki na jetra

V kliničnih študijah se je pri nekaj odraslih bolnikih, ki so dobivali simvastatin, pojavilo trajno zvišanje (na > 3 -kratno ZNM) serumskih transaminaz. Če so uporabo simvastatina pri teh bolnikih prekinili ali opustili, so se transaminaze ponavadi polagoma znižale na vrednosti pred zdravljenjem.

Priporočljivo je, da teste jetrne funkcije opravite pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem, kadar je klinično indicirano. Pri bolnikih, ki jim odmerek zvišate na 80 mg, morate dodatno testiranje opraviti pred takšnim zvišanjem, 3 mesece po zvišanju na 80 mg in potem redno (npr. na pol leta) med prvim letom zdravljenja. Bolnikom, ki se jim serumske transaminaze zvišajo, morate nameniti posebno pozornost; pri takšnih bolnikih morate meritve ponoviti takoj in jih potem izvajati pogosteje. Če se izkaže, da se raven transaminaz še zvišuje – še zlasti, če porastejo na 3-kratno ZNM in zvišanje traja – morate uporabo simvastatina prekiniti. Zavedati se je treba, da lahko ALT prihaja iz mišic, zato lahko zvišanje ALT s CK pomeni miopatijo (glejte zgoraj, *Miopatija/rabdomioliza*).

Pri bolnikih, ki so jemali statine, vključno s simvastatinom, so v obdobju trženja zdravila redko poročali o odpovedi jeter s smrtnim izidom ali brez. Če se med zdravljenjem s simvastatinom pojavi huda okvara jeter s kliničnimi simptomi in/ali hiperbilirubinemijo ali zlatenico, je treba takoj ukiniti terapijo. Če ne najdete drugega vzroka za nastanek, ne smete ponovno začeti zdravljenja s simvastatinom.

To zdravilo morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki pijejo veliko alkohola.

Tako kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov je tudi po terapiji s simvastatinom opisano zmerno (< 3 -kratna ZNM) zvišanje serumskih transaminaz. Spremembe so se pojavile kmalu po začetku zdravljenja s simvastatinom, bile so pogosto prehodne, brez simptomov in niso zahtevale prekinitve zdravljenja.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih v starosti od 10 do 17 let

Varnost in učinkovitost simvastatina so pri bolnikih, starih od 10 do 17 let s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo ovrednotili v kontroliranem kliničnem preskušanju. Preskušanje je zajelo fantemladostnike s stopnjo II ali več po Tannerju in mladostnice, ki so bile vsaj eno leto po menarhi. Profil neželenih učinkov je bil pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin, na splošno podoben kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V tej populaciji niso raziskani odmerki, večji od 40 mg. V tej omejeni kontrolirani študiji niso ugotovili zaznavnih učinkov na rast ali spolno dozorevanje mladostnikov in mladostnic; prav tako pri mladostnicah niso ugotovili nobenega učinka na dolžino menstruacijskega ciklusa (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Mladostnicam je treba svetovati, naj med zdravljenjem s simvastatinom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, mlajših od 18 let, učinkovitost in varnost nista raziskani med več kot 48-tedenskim zdravljenjem, zato dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje niso znani. Simvastatin ni raziskan pri bolnikih, mlajših od 10 let. Prav tako ni raziskan pri otrocih pred puberteto in dekletih pred menarho.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8), zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju. Značilnosti tega pojava lahko vključujejo dispnejo, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in vročina). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je potrebno zdravljenje s statini prekiniti.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija laktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije so bile opravljene samo na odraslih.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Medsebojno delovanje z zdravili za zniževanje lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo v monoterapiji: Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se poveča med sočasno uporabo s fibrati. Poleg tega obstaja farmakokinetično medsebojno delovanje z gemfibrozilom, ki zviša koncentracijo simvastatina v plazmi (glejte spodaj *Farmakokinetično medsebojno delovanje* in poglavji 4.3 in 4.4). Ni dokazov, da bi tveganje za miopatijo med sočasno uporabo simvastatina in fenofibrata preseglo vsoto tveganj, povezanih z uporabo vsakega od teh dveh zdravil posamezno. Za druge fibrate ni na voljo dovolj farmakovigilancijskih in farmakokinetičnih podatkov. Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan) (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Priporočila za predpisovanje zdravil z medsebojnim delovanjem so povzeta v spodnji tabeli (dodatne podrobnosti so navedene v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Medsebojna delovanja, povezana z večjim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo

Zdravila z medsebojnim delovanjem	Priporočila za predpisovanje
Močni zaviralci CYP3A4, npr. itakonazol ketokonazol pozakonazol vorikonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavir) boceprevir telaprevir nefazodon ciklosporin danazol gemfibrozil	So kontraindicirani s simvastatinom.
drugi fibrati (razen fenofibrata)	Ne prekoračite odmerka 10 mg simvastatina na dan.
fusidna kislina	S simvastatinom ne priporočamo.
Amiodaron amlodipin verapamil diltiazem	Ne prekoračite odmerka 20 mg simvastatina na dan.
grenivkin sok	Bolnik naj med jemanjem simvastatina ne pije grenivkinega soka.

Učinki drugih zdravil na simvastatin

Medsebojna delovanja, ki vključujejo zaviralce CYP3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo, ker večajo raven inhibicijske aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Med takšnimi zaviralci so itakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavir) boceprevir, telaprevir in nefazodon. Sočasna uporaba itakonazola je več kot 10-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini (aktivnemu beta-hidroksikislinskemu presnovku). Telitromicin je 11-krat povečal izpostavljenost simvastatinovi kislini.

Kombinacija z itakonazolom, ketokonazolom, pozakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavir), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je kontraindicirana, prav tako z gemfibrozilom, ciklosporinom in danazolom (glejte poglavje 4.3). Če se zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4 (zdravilnimi učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) ni mogoče izogniti, je treba terapijo s simvastatinom med zdravljenjem prekiniti (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Previdnost je potrebna, kadar simvastatin uporabljate v kombinaciji z nekaterimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ali diltiazmom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Flukonazol

Opisani so bili redki primeri rabdomiolize, povezani s sočasno uporabo simvastatina in flukonazola (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Tveganje za miopatijo oz. rabdomiolizo se pri sočasni uporabi ciklosporina s simvastatinom povečana, zato je uporaba s ciklosporinom kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Čeprav je dokazano, da

ciklosporin poveča AUC zaviralcev reduktaze HMG-CoA; pa mehanizem ni povsem jasen. Povečanje AUC simvastatinove kisline je domnevno delno posledica zavrtja CYP3A4.

Danazol

Sočasna uporaba danazola in simvastatina poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo, zato je uporaba z danazolom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinove kisline za 1,9-krat, morda zaradi zavrtja glukuronidacijske poti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasna uporaba z gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidna kislina

Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov. Sočasna uporaba te kombinacije lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij obeh zdravilnih učinkovin. Mehanizem delovanja teh interakcij (farmakodinamičnih, farmakokinetičnih ali obojih) je še neznan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Če je potrebno zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje s simvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Amiodaron

Sočasna uporaba amiodarona in simvastatina poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so miopatijo ugotovili pri 6 % bolnikov, ki so dobivali 80 mg simvastatina in amiodaron. Zato odmerek simvastatina pri bolnikih, ki dobivajo sočasno zdravljenje z amiodaromom, ne sme presežati 20 mg na dan.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- Verapamil

Sočasna uporaba verapamila in 40 mg ali 80 mg simvastatina poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba verapamila 2,3-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini, domnevno deloma zaradi zavrtja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

- Diltiazem

Sočasna uporaba diltiazma in 80 mg simvastatina poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba diltiazma 2,7-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini, domnevno deloma zaradi zavrtja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo diltiazem, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

- Amlodipin

Bolniki, ki sočasno dobivajo amlodipin in simvastatin, imajo večje tveganje za miopatijo. V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba amlodipina povzročila 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo amlodipin, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

Zmerni zaviralci CYP3A4

Bolniki, ki sočasno s simvastatinom – zlasti z večjimi odmerki simvastatina – jemljejo druga zdravila z zmernim zaviralnim učinkom na CYP3A4, imajo lahko večje tveganje za miopatijo (glejte poglavje 4.4).

Niacin (nikotinska kislina)

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba enega odmerka 2 g nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem in 20 mg simvastatina povzročila zmerno povečanje AUC simvastatina in simvastatinove kisline ter C_{max} plazemske koncentracije simvastatinove kisline.

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira citokrom P450 3A4. Sočasno uživanje velikih količin (več kot 1 litra na dan) grenivkega soka in simvastatina je 7-krat povečalo izpostavljenost simvastatinovi kislini. Zaužitje 240 ml grenivkega soka zjutraj in simvastatina zvečer je povzročilo 1,9-kratno povečanje. Zato naj bolniki med zdravljenjem s simvastatinom ne pijejo grenivkega soka.

Kolhicin

Med sočasno uporabo kolhicina in simvastatina so bili opisani primeri miopatije in rabdomiolize pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Pri bolnikih s takšnimi kombinacijami je priporočljivo pozorno klinično spremljanje.

Rifampicin

Rifampicin je močan induktor PCYP3A4. Zato lahko pri bolnikih, ki dolgotrajno prejemajo rifampicin (npr. za zdravljenje tuberkuloze), pride do izgube učinkovitosti simvastatina. V farmakokinetični študiji pri normalnih prostovoljcih se je površina pod krivuljo koncentracije simvastatinske kisline po času (AUC) med sočasno uporabo rifampicina zmanjšala za 93 %.

Vpliv simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin ne zavira citokroma P450 3A4. Zato ni pričakovati, da bi simvastatin vplival na plazemsko koncentracijo snovi, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4.

Peroralni antikoagulansi

V dveh kliničnih študijah – eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo – je simvastatin v odmerku od 20 do 40 mg na dan zmerno stopnjeval učinek kumarinskih antikoagulantov: v študiji z zdravimi prostovoljci se je protrombinski čas, naveden kot internacionalno normalizirano razmerje (INR), podaljšal z izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8, v študiji z bolniki pa z 2,6 na 3,4. Opisani so zelo redki primeri povečanja INR. Bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulanse, izmerite protrombinski čas pred začetkom zdravljenja s simvastatinom, nato pa med začetnim obdobjem zdravljenja dovolj pogosto, da boste izključili pomembno spremembo protrombinskega časa. Ko je dokumentiran stabilen protrombinski čas, ga lahko kontrolirate v intervalih, ki so običajni za bolnike, zdravljene s kumarinskimi antikoagulansi. Če spremenite odmerek simvastatina ali zdravljenje z njim prekinete, morate ponoviti enak postopek. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Simvastatin je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Varnost pri nosečnicah ni ugotovljena. Kontroliranih kliničnih študij s simvastatinom pri nosečnicah ni bilo. Opisani so redki primeri prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Toda v analizi približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti, pri katerih je v prvem trimesečju prišlo do izpostavljenosti simvastatinu ali drugemu zelo sorodnemu zaviralcu reduktaze HMG-CoA, je bila incidenca prirojenih hib primerljiva tisti v splošni populaciji. To število nosečnosti statistično zadošča za izključitev 2,5- ali večkratnega porasta prirojenih hib v primerjavi s splošno incidenco.

Čeprav ni dokazov, da bi se incidenca prirojenih hib pri otrocih staršev, ki jemljejo simvastatin ali drug zelo soroden zaviralec reduktaze HMG-CoA, razlikovala od tiste v splošni populaciji, lahko zdravljenje matere s simvastatinom pri plodu zmanjša koncentracijo mevalonata, ki je predhodnik biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato prekinitev zdravljenja za zniževanje lipidov med nosečnostjo praviloma ne bi smela pomembno vplivati na dolgoročno tveganje, ki spremlja primarno hiperholesterolemijo. Zato se ženskam, ki so noseče, poskušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, odsvetuje uporaba simvastatina. Zdravljenje s simvastatinom je priporočljivo prekiniti med nosečnostjo oz. dokler se ne izkaže, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se pri človeku simvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ker se številna zdravila izločajo v materino mleko in ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov, ženskam se med jemanjem simvastatina dojenje odsvetuje (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Simvastatin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Toda pri vožnji oz. upravljanju s stroji je treba upoštevati, da so, odkar je zdravilo na trgu, znana sicer redka poročila o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti naslednjih neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi študijami in/ali pomarketiško uporabo, so razvrščene glede na incidenco v velikih, dolgoročnih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, vključno s HPS (20.536 bolnikov) in 4S (4.444 bolnikov) (glejte poglavje 5.1). V HPS so beležili le resne neželene učinke ter mialgijo, zvišanje serumskih transaminaz in zvišanje CK. V 4S so beležili vse spodaj navedene neželene učinke. Če je bila incidenca med uporabniki simvastatina v teh preskušanjih manjša ali podobna kot med uporabniki placeba in so bili zabeleženi podobni, smiselno vzročno povezani spontano prijavljeni učinki, so te neželene učinke uvrstili med "redke".

HPS (glejte poglavje 5.1) je zajela 20.536 bolnikov, ki so dobivali bodisi 40 mg simvastatina na dan (n = 10.269) bodisi placebo (n = 10.267); varnostne značilnosti so bile v povprečno 5 letih te študije pri prejemnikih 40 mg simvastatina in prejemnikih placeba primerljive. Delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil primerljiv (4,8 % pri prejemnikih 40 mg simvastatina, 5,1% pri placebu). Pri bolnikih, zdravljenih s 40 mg simvastatina je bila incidenca miopatije < 0,1 %. Zvišanje transaminaz (> 3-kratna ZNM, potrjeno s ponovljeno določitvijo) se je pojavilo pri 0,21 % (n = 21) bolnikov, ki so dobivali 40 mg simvastatina, in pri 0,09 % (n = 9) bolnikov, ki so dobivali placebo.

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene takole: zelo pogosti (> 1/10), pogosti ($\geq 1/100$, < 1/10), občasni ($\geq 1/1000$, < 1/100), redki ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Redki: anemija

Psihiatrične motnje:

Zelo redki: nespečnost

Ni znano: depresija

Bolezni živčevja:

Redki: glavobol, parestezije, omotica, periferna nevropatija

Zelo redki: motnje spomina

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Ni znano: intresticijska pljučna bolezen (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil:

Redki: zaprtje, bolečine v trebuhu, flatulenca, dispepsija, driska, navzeja, bruhanje, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: hepatitis/zlatenica

Zelo redki: jetna odpoved s smrtnim izidom ali brez

Bolezni kože in podkožja:

Redki: osip, srbenje, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Redki: miopatija* (vključno z miozitisom), rabdomioliza z ali brez akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4), mialgija, mišični krči

* V kliničnem preskušanju se je miopatija pogosto pojavila pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom 80 mg na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 20 mg/dan (1,0 % v primerjavi z 0,02 %) (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Ni znano: tendinopatija, ki se včasih zaplete s pretrganjem tetive, imunska nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije

Ni znano: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Redki: astenija

Opisani so redki primeri navideznega preobčutljivostnega sindroma, ki je obsegal nekatere od naslednjih manifestacij: angioedem, lupusu podobni sindrom, *polymyalgia rheumatica*, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenijo, eozinofilijo, zvišano SR, artritis in artralgijo, urtikarijo, fotosenzibilnost, povišano telesno temperaturo, zardevanje, dispnejo in splošno slabo počutje.

Preiskave:

Redki: zvišanje serumskih transaminaz (alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, γ -glutamyl-transpeptidaze) (glejte poglavje 4.4, *Učinki na jetra*), zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje CK v serumu (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o zvišanju HbA1c in glukoze v serumu na tešče.

V obdobju trženja zdravila so v povezavi z uporabo statinov, vključno s simvastatinom, redko poročali o kognitivnih okvarah (npr. izgubi spomina, pozabljivosti, amneziji, okvari spomina, zmedenosti). Dogodki v splošnem niso bili resni in so bili po ukinitvi statinov reverzibilni; z različnim časom do nastopa simptomov (1 dan do nekaj let) in prenehanja simptomov (mediana vrednost 3 tedne).

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri nekaterih statinih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami
- spolna disfunkcija
- sladkorna bolezen: Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Otroci in mladostniki v starosti od 10 do 17 let

Opravljen je bila 48-tedenska študija, ki je zajela otroke in mladostnike (fante s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so bila vsaj eno leto po menarhi), stare od 10 do 17 let s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (n = 175). V tej študiji sta bila varnost in prenašanje v skupini, ki je prejela simvastatin, na splošno podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. Dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje niso znani. Trenutno po enoletnem zdravljenju še ni dovolj podatkov (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej je bilo opisanih le nekaj primerov prevelikega odmerjanja; največji zaužiti odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Posebnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. Uporabiti je treba simptomatske in podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA. Oznaka ATC: C10A A01

Po peroralni uporabi simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira v pripadajočo aktivno beta-hidroksikislino. Ta močno zavira reduktazo HMG CoA (reduktazo 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA), encim, ki katalizira pretvorbo HMG CoA v mevalonat. Ta pretvorba je zgođen korak v biosintezi holesterola, ki omejuje hitrost njegove biosinteze.

Ugotovljeno je, da simvastatin zniža normalne in zvišane koncentracije holesterola LDL. LDL nastane iz lipoproteina zelo majhne gostote (VLDL) in se razgradi predvsem preko receptorja z veliko afiniteto za LDL. Mehanizem, po katerem simvastatin zniža LDL, morda obsega oboje – znižanje koncentracije holesterola VLDL in indukcijo receptorjev za LDL – kar zmanjša nastajanje holesterola LDL in poveča njegovo razgradnjo. Med zdravljenjem s simvastatinom bistveno upade tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno zviša holesterol HDL in zniža trigliceride v plazmi. Zaradi teh sprememb se znižata razmerji celotnega holesterola proti holesterolu HDL in holesterola LDL proti holesterolu HDL.

Veliko tveganje za koronarno bolezen srca (KBS) ali obstoječa koronarna bolezen srca

V študiji HPS (*Heart Protection Study*) so učinke terapije s simvastatinom ocenili pri 20.536 bolnikih (starih od 40 do 80 let) s hiperlipidemijo ali brez nje, ki so imeli koronarno bolezen srca, kakšno drugo okluzivno bolezen arterij ali diabetes mellitus. V tej študiji je 10.269 bolnikov dobivalo 40 mg simvastatina na dan, 10.267 bolnikov pa placebo, povprečno je zdravljenje trajalo 5 let. Izhodiščno je imelo 6.793 bolnikov (33 %) holesterol LDL pod 116 mg/dl, 5.063 bolnikov (25 %) med 116 in 135 mg/dl, 8.680 bolnikov (42 %) pa nad 135 mg/dl.

V primerjavi s placebom je zdravljenje s 40 mg simvastatina na dan statistično značilno zmanjšalo tveganje za umrljivost iz vseh vzrokov (1328 [12,9 %] med bolniki, zdravljenimi s simvastatinom, in 1507 [14,7 %] med bolniki, ki so dobivali placebo, $p = 0,0003$) zaradi 18 % zmanjšanja koronarnih smrti (587 [5,7 %] v primerjavi s 707 [6,9 %], $p = 0,0005$, 1,2 % absolutno zmanjšanje tveganja). Zmanjšanje nevaskularnih smrti ni doseglo statistične značilnosti. Simvastatin je tudi za 27 % ($p < 0,0001$) zmanjšal tveganje za pomembne koronarne dogodke (sestavljena končna točka je obsegala neusoden miokardni infarkt in smrt zaradi KBS). Simvastatin je zmanjšal potrebo po koronarnih revaskularizacijskih posegih (vključno s premostitveno operacijo koronarnih arterij ali perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ($p < 0,0001$) in po perifernih in drugih nekoronarnih revaskularizacijskih posegih za 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin je zmanjšal tveganje za možgansko kap za 25 % ($p < 0,0001$), kar je mogoče pripisati 30 % zmanjšanju ishemične možganske kapi ($p < 0,0001$). Poleg tega je simvastatin v podskupini bolnikov z diabetesom zmanjšal tveganje za pojav makrovaskularnih zapletov, vključno s perifernimi revaskularizacijskimi posegi (operacija ali angioplastika), amputacijo spodnjih udov in ulkusov na nogah za 21 % ($p = 0,0293$). Sorazmerno zmanjšanje deleža dogodkov je bilo podobno v podskupinah proučevanih bolnikov, vključno s tistimi, ki niso imeli koronarne bolezni, pač pa cerebrovaskularno bolezen ali bolezen perifernih arterij, moškimi in ženskami, starostjo pod in nad 70 let ob vstopu v študijo, prisotnostjo ali odsotnostjo hipertenzije ter, še posebej, s holesterolom LDL pod 3,0 mmol/l ob vključitvi.

V študiji 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) so učinek zdravljenja s simvastatinom na celotno umrljivost ocenili pri 4.444 bolnikih, ki so imeli KBS in izhodiščni celotni holesterol 5,5–8,0 mmol/l

(212–309 mg/dl). V tej multicentrični randomizirani dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so bolnike z angino pectoris ali predhodnim miokardnim infarktom (MI) povprečno 5,4 leta zdravili z dieto, standardno oskrbo in bodisi z 20 do 40 mg simvastatina na dan (n = 2.221) bodisi s placebom (n = 2.223). Simvastatin je zmanjšal tveganje smrti za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi KBS se je zmanjšalo za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,5 %). Simvastatin je tudi za 34 % zmanjšal tveganje za hude koronarne dogodke (smrt zaradi KBS in v bolnišnici potrjen in tihi MI brez smrtnega izida). Poleg tega je simvastatin statistično značilno zmanjšal tveganje za cerebrovaskularne dogodke s smrtnim izidom ali brez njega (možgansko kap in prehodne ishemične napade) za 28 %. Med skupinami ni statistično značilnih razlik v umrljivosti, ki ni bila povezana s srčnožilnimi boleznimi.

Študija SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) je ocenila vpliv zdravljenja z 80 mg simvastatina v primerjavi z 20 mg (mediano spremljanje 6,7 leta) na hude žilne dogodke (opredeljeni so bili kot koronarna bolezen s smrtnim izidom, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarni revaskularizacijski posegi, možganska kap s smrtnim izidom ali brez njega, ali periferni revaskularizacijski poseg) pri 12.064 bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta. Incidenca hudih žilnih dogodkov se med obema skupinama ni značilno razlikovala; 20 mg simvastatina (n = 1553, 25,7 %) v primerjavi z 80 mg simvastatina (n = 1477, 24,5 %), relativno tveganje 0,94, 95 % IZ: od 0,88 do 1,01. Absolutna razlika holesterola LDL med obema skupinama je bila v teku študije $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Varnostne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne, razen da je bila incidenca miopatije med bolniki, ki so jemali 80 mg simvastatina, približno 1,0 %, pri bolnikih, ki so jemali 20 mg, pa 0,02 %. Približno polovica teh primerov miopatij se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Incidenca miopatije v vsakem nadaljnjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, ki so primerjale učinkovitost in varnost simvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo, so z 10 mg simvastatina na dan dosegli povprečno 30 % znižanje holesterola LDL, z 20 mg na dan 38 %, 40 mg na dan 41 % in 80 mg na dan 47 % znižanje. V študijah bolnikov s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so dobivali 40 mg oz. 80 mg simvastatina, so zabeležili povprečno 28 % oz. 33 % znižanje trigliceridov (placebo: 2 %) ter povprečno 13 % oz. 16 % zvišanje holesterola HDL (placebo: 3 %).

Klinične študije pri otrocih in mladostnikih v starosti od 10 do 17 let

Opravljen je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je zajela 175 bolnikov (99 fantov s stopnjo II ali več po Tannerju in 76 deklet, ki so bile vsaj eno leto po menarhi), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (heFH). Bolnike so za 24 tednov (osnovna študija) randomizirali na simvastatin ali placebo. Za vključitev v študijo je morala biti izhodiščna koncentracija holesterola LDL med 160 in 400 mg/dl, vsaj eden od staršev pa je moral imeti koncentracijo holesterola LDL > 189 mg/dl. Odmerjanje simvastatina (enkrat na dan zvečer) je bilo 10 mg prvih 8 tednov, 20 mg drugih 8 tednov in 40 mg potem. Za sodelovanje v 24-tedenskem podaljšanju študije se je odločilo 144 bolnikov, ki so še naprej dobivali zdravljenje in so prejeli 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je statistično značilno znižal koncentracijo holesterola LDL, trigliceridov in Apo B. Rezultati podaljšane študije so bili po 48 tednih primerljivi rezultatom v osnovni študiji. Po 24 tednih zdravljenja je bila povprečna dosežena koncentracija LDL 124,9 mg/dl (razpon: od 64,0 do 289,0 mg/dl) v skupini, ki je prejela 40 mg simvastatina, in 207,8 mg/dl (razpon: od 128,0 do 334,0 mg/dal) v skupini, ki je prejela placebo.

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (z naraščajočimi odmerki od 10, 20 in do 40 mg na dan v 8 tedenskih presledkih) je simvastatin zmanjšal povprečno koncentracijo holesterola LDL za 36,8 % (placebo: 1,1 % porast v primerjavi z izhodiščem) in Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), mediano koncentracijo trigliceridov za 7,9 % (placebo: 3,2 %) in je povečal povprečno koncentracijo HDL za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgotrajne koristi zdravila Actalipid Actavis glede kardiovaskularnih dogodkov pri otrocih s heFH niso znane.

Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 40 mg na dan, pri otrocih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo ni znana. Dolgotrajna učinkovitost zdravljenja s simvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolenosti in umrljivosti v odrasli dobi ni ugotovljena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktiven lakton; *in vivo* zlahka hidrolizira v ustrezno beta-hidroksikislino, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA. Hidroliza poteka predvsem v jetrih; hidroliza v človeški plazmi je zelo počasna.

Farmakokinetične lastnosti so preučevali le pri odraslih. Podatki o farmakokinetičnih lastnosti pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Absorpcija

Pri človeku se simvastatin dobro absorbira in je potrjen izdatni ekstrakciji prvega prehoda v jetrih. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od krvnega pretoka skozi jetra. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Ugotovljeno je, da znaša razpoložljivost beta-hidroksikislina v sistemskem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina manj kot 5 % odmerka. Največje koncentracija aktivnih zaviralcev v plazmi je dosežena približno 1 do 2 uri po uporabi simvastatina. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo. Farmakokinetika posamičnih in večkratnih odmerkov simvastatina kaže, da po večkratnem odmerjanju ne pride do kopičenja zdravila.

Porazdelitev

Vezava simvastatina in njegovega aktivnega presnovka na beljakovine je > 95 %.

Eliminacija

Simvastatin aktivno prehaja v jetrne celice s prenašalcem (transporterjem) OATP1B1. Simvastatin je substrat CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina v plazmi pri človeku so beta-hidroksikislina in štiri dodatni aktivni presnovki. Po enem peroralnem odmerku radioaktivnega simvastatina pri človeku se je v 96 urah 13 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 60 % v blatu. V blatu izločena količina predstavlja ekvivalente absorbiranega zdravila, izločene v žolču, in neabsorbirano zdravilo. Po intravenskem injiciranju beta-hidroksikislinskega presnovka je bil njegov povprečni razpolovni čas 1,9 ure. V povprečju se je le 0,3 % intravenskega odmerka izločilo v urinu v obliki zaviralca.

Posebne populacije

Nosilci alela c.521T>C gena SLCO1B1 imajo manjšo aktivnost OATP1B1. V primerjavi z bolniki z najpogostejšim genotipom (TT) je povprečna izpostavljenost (AUC) glavnemu aktivnemu presnovku, simvastatinski kislini, pri heterozigotnih nosilcih (CT) alela C 120 % in pri homozigotnih nosilcih (CC) 221 %. Pogostnost alela C v evropski populaciji je 18 %. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za večjo izpostavljenost simvastatinu, ki lahko poveča tveganje za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na osnovi običajnih živalskih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti za bolnike ni drugih tveganj razen tistih, ki jih je mogoče pričakovati glede na farmakološki mehanizem. V največjih toleriranih odmerkih pri podganah in kuncih simvastatin ni povzročil fetalnih malformacij, ni vplival na plodnost, reproduktivno funkcijo in neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani koruzni škrob1500
butilhidroksianizol (E320)
askorbinska kislina (E300)
citronska kislina, brezvodna (E330)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
rdeči železov oksid (E172)
rumen železov oksid (E172)
trietilcitrat (E1505)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
povidon K-30

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti za HDPE vsebnik po prvem odprtju: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Po prvem odprtju HDPE vsebnika: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot(i) iz PVC/PVDC/aluminija.

HDPE (polietilen visoke gostote) vsebnik s PP (polipropilenskim) pokrovčkom.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti:

Actalipid 10 mg filmsko obložene tablete: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 in 100 tablet.

Actalipid 20 mg filmsko obložene tablete: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 in 100 tablet.

Actalipid 40 mg filmsko obložene tablete: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 in 100 tablet.

Vsebnik za tablete:

Actalipid 10 mg filmsko obložene tablete: 100, 250 in 500 tablet.

Actalipid 20 mg filmsko obložene tablete: 100, 250 in 500 tablet.

Actalipid 40 mg filmsko obložene tablete: 100 in 250 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf. , Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjordur, Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/08/00111/001-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 19.09.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 12.09.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.07.2015