

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Simvastatin Aurobindo 10 mg filmsko obložene tablete  
Simvastatin Aurobindo 20 mg filmsko obložene tablete  
Simvastatin Aurobindo 40 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg simvastatina.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg simvastatina.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg simvastatina.

Pomožna snov: laktozni monohidrat

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg laktoze monohidrata.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg laktoze monohidrata.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 280 mg laktoze monohidrata.

Za seznam vseh pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete Simvastatin Aurobindo 10 mg:

Svetlo rožnate, okrogle in bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »A« na eni in »01« na drugi strani.

Tablete Simvastatin Aurobindo 20 mg:

Svetlo rožnate, okrogle in bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »A« na eni in »02« na drugi strani.

Tablete Simvastatin Aurobindo 40 mg:

Rožnate, okrogle in bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »A« na eni in »03« na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije; kot dodatek dieti, kadar odgovor nanjo in na druge oblike nefarmakološkega zdravljenja (recimo vadbo, hujšanje) ni zadosten.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije; kot dodatek dieti in drugim oblikam zmanjševanja količine maščob v krvi (npr. LDL aferezi), ali če le-te niso primerne.

Preprečevanje kardiovaskularnih motenj

Zmanjševanje kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti pri pacientih z izraženo aterosklerozno kardiovaskularno boleznijo ali diabetesom melitusom, z normalno ali zvišano ravniho holesterola; kot dodatek pri odpravljanju drugih dejavnikov tveganja in drugim kardioprotektivnim terapijam (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Razpon odmerjanja je 5 – 80 mg dnevno. Zdravilo se jemlje peroralno v enem odmerku zvečer. Če je potrebno prilagajanje odmerjanja, se mora to storiti v intervalih, ki niso krajši od 4 tednov na največ 80 mg dnevno v enem odmerku zvečer. 80 mg odmerek je priporočljiv le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in visokim tveganjem za kardiovaskularne zaplete, ki niso dosegli svojih ciljev zdravljenja z manjšimi odmerki, in kadar koristi odtehtajo potencialna tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### Hiperholesterolemija

Pacient se mora držati standardne diete za zniževanje holesterola in mora z njo nadaljevati tudi med jemanjem zdravila Simvastatin Aurobindo. Običajni začetni odmerek je 10 – 20 mg enkrat dnevno zvečer. Pacienti, pri katerih je potrebno veliko zmanjšanje LDC-C (več kot 45 %), lahko začnejo z odmerkom 20 – 40 mg/dan v enem odmerku zvečer. Če je potrebno prilagajanje odmerjanja, se mora opraviti skladno z gornjimi navodili.

### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na podlagi rezultatov nadzorovanih kliničnih študij je priporočljiv odmerek simvastatina 40 mg dnevno zvečer ali 80 mg/da v 3 ločenih po 20 mg, 20 mg in večernem odmerku 40 mg. Zdravilo Simvastatin Aurobindo je potrebno pri teh pacientih uporabljati kot dodatek z drugim oblikam zmanjševanja količine maščob v krvi (npr. LDL aferezi) oziroma v primeru nedostopnosti teh oblik zdravljenja.

### Preprečevanje kardiovaskularnih motenj

Pri pacientih z visokim tveganjem za koronarno bolezen srca (CHD, z ali brez hiperlipidemije) je običajni odmerek zdravila Simvastatin Aurobindo 20 do 40 mg enkrat dnevno zvečer. Terapija z zdravilom se lahko začne sočasno z dieto in vadbo. Če je potrebno prilagajanje odmerjanja, se mora opraviti skladno z gornjimi navodili.

### Sočasno zdravljenje

Zdravilo Simvastatin Aurobindo je učinkovito samo ali v kombinaciji s sekvestranti žolčne kisline. Vzeti se sme vsaj 2 uri pred ali 4 ure po uporabi sekvestranta žolčne kisline.

Pri pacientih, ki sočasno z zdravilom Simvastatin Aurobindo jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil ali druge fibrate (razen fenofibrata), dnevni odmerek zdravila Simvastatin Aurobindo ne sme preseči 10 mg. Pri pacientih, ki sočasno z zdravilom Simvastatin Aurobindo jemljejo amiodaron ali verapamil, dnevni odmerek zdravila Simvastatin Aurobindo ne sme preseči 20 mg. (Glejte poglavji 4.4 in 4.5.). Pri bolnikih, ki jemljejo diltiazem ali amlodipin sočasno z zdravilom Simvastatin Aurobindo, odmerek zdravila Simvastatin Aurobindo ne sme presegati 40 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Odmerjanje pri zmanjšanem delovanju ledvic

Pri pacientih z zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic ni potrebno spreminjati odmerkov.

Pri pacientih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatina < 30 ml/min) je potrebno biti previden pri odmerkih nad 10 mg dnevno in jih, če so potrebni, pazljivo uvajati.

### Uporaba pri starejših

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih (10-17 let starosti)

Za otroke in mladostnike (fantje v stadiju II ali višjem po Tannerju in deklice, ki so prvo menstruacijo dobile pred vsaj enim letom, 10-17 let starosti) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočljiv začetni odmerek enkrat dnevno 10 mg zvečer. Otroci in mladostniki morajo biti pred začetkom zdravljenja s simvastatinom na standardni dieti za zniževanje ravni holesterola; s to dieto morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočeni razpon odmerkov je 10-40 mg/dan; največji priporočeni odmerek je 40 mg/dan. Odmerke je treba prilagoditi posameznikom glede na priporočeni cilj zdravljenja skladno s priporočili za pediatrično zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Odmerjanje je treba prilagajati v presledku 4 tednov ali več.

Izkušnje s simvastatinom pri otrocih pred puberteto so omejene.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za simvastatin ali za katero od pomožnih snovi.
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno dolgotrajno povišanje vrednosti serumskih transaminaz.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba potentnih CYP3A4 inhibitorjev (npr. itrakonazola, ketokonazola, flukonazola, posakonazola, inhibitorjev HIV-proteaze, (npr. nelfinavir), eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin lahko podobno kot drugi inhibitorji HMG-CoA reduktaze povzroči miopatijo, ki se izraža z bolečinami v mišicah, oslabeledostjo ali šibkostjo, pri čemer je kreatin kinaza (CK – *creatinin kinase*) več kot desetkrat višja od zgornje meje normale (ULN – *upper limit of normal*). Miopatija včasih privzame obliko rabdomiolize z ali brez akutne odpovedi ledvic, ki sledi mioglobinuriji, in je zelo redko celo usodna. Tveganje za miopatijo se poveča pri visoki ravni inhibitorske dejavnosti HMG-CoA reduktaze v plazmi.

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je tveganje miopatije/rabdomiolize odvisno od odmerka. Na podlagi baze podatkov iz kliničnih preskušanj, kjer so s simvastatinom zdravili 41.413 bolnike, od katerih je bilo 24.747 (približno 60 %) vključenih v študije z medianim spremljanjem vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije približno 0,03 % pri 20 mg/dan, 0,08 % pri 40 mg/dan in 0,31 % pri 80 mg/dan. V času preizkušanj so bolnike pozorno spremljali, nekatera zdravila z medsebojnim delovanjem pa so izključili.

V klinični preizkušanjih, kjer so bolnike, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt, zdravili s simvastatinom 80 mg/dan (povprečno obdobje sledenja 6,7 let), je bila pojavnost miopatije približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih z odmerkom 20 mg/dan. Približno pol od teh primerov miopatije se je pojavilo v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 % (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne sme meriti po naporni vadbi ali ob prisotnosti kateregakoli drugega verjetnega vzroka za zvišanje CK, saj to oteži interpretacijo vrednosti. Če je raven CK znatno višja že v izhodišču (> 5 x ULN), se mora za potrditev rezultatov ponovno izmeriti 5 do 7 dni kasneje.

### Pred zdravljenjem

Vse paciente, pri katerih začenjamo začenjajo terapijo s simvastatinom ali povečujemo njegov odmerek, je potrebno seznaniti s tveganjem za miopatijo in jih opozoriti, naj takoj sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, oslabelost ali šibkost.

Pozornost mora biti namenjena pacientom z že dejavniki nagnjenosti k rabdomiolizi. Za ugotovitev referenčne izhodiščne vrednosti je potrebno raven CK v naslednjih situacijah izmeriti pred začetkom zdravljenja:

- Starejši ( $\geq 65$  let)
- Ženski spol
- oslabelost ledvic
- nenadzorovan hipotiroidizem
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj
- anamneza toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice
- zloraba alkohola.

V takšnih situacijah je potrebno tveganje pri zdravljenju presojati glede na možno korist, pri čemer je priporočljivo klinično opazovanje. Če je imel pacient v preteklosti bolezen mišic zaradi jemanja fibrata ali statina, se sme zdravljenje z drugim zdravilom iz tega razreda začeti samo ob veliki previdnosti. Če je raven CK znatno višja že v izhodišču ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), se zdravljenje ne sme začeti.

### Med zdravljenjem

Če se med jemanjem statina pri pacientu pojavijo bolečine v mišicah, šibkost ali krči, je potrebno izmeriti raven CK. Če je ta raven kljub odsotnosti naporne vadbe znatno povišana ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), je treba zdravljenje ustaviti. Če so mišični simptomi resni in povzročajo vsakodnevno slabo počutje, se lahko odloči za prekinitev zdravljenja, čeprav je raven CK  $< 5 \times \text{ULN}$ . Če obstaja sum za miopatijo iz kateregakoli drugega razloga, je treba zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se raven CK vrne na normalno vrednost, se lahko odloča o ponovnem zdravljenju s statinom ali začetek zdravljenja z alternativnim statinom, pri čemer se mora začeti z najmanjšim odmerkom in ob pozornem opazovanju.

Povečana pojavnost miopatije je bila opažena pri bolnikih, titriranih do odmerka 80 mg (glejte poglavje 5.1). Priporočljiva so periodična merjenja kreatin-kinaze (CK), saj lahko pomagajo pri določanju subkliničnih primerov miopatije. Vendar pa ne moremo zagotoviti, da bo takšno spremljanje miopatijo preprečilo.

Terapijo s simvastatinom se mora začasno prekiniti nekaj dni pred večjim elektivnim operativnim posegom in ob nastopu katerekoli pomembne medicinske ali kirurške okoliščine.

### Meritve za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki je posledica interakcij zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se močno poveča pri sočasni uporabi simvastatina s potencialnimi zaviralci CYP3A4 (kot so itraconazol, ketokonazol, flukonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze virusa HIV [npr. nelfinavir], nefazodon) ter gemfibrozila, ciklosporina in danazola (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se prav tako poveča pri sočasni uporabi ostalih fibratov ali pri sočasni uporabi amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje se poveča pri sočasni uporabi diltiazema ali amlodipina s simvastatinom 80 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem dajanju fusidne kisline s statini (glejte poglavje 4.5).

Posledično je v povezavi z zaviralci encima CYP3A4 uporaba simvastatina sočasno z itrakonazolom, ketokonazolom, flukonazolom, posakonazolom, zaviralci proteaze virusa HIV (npr. nelfinavir), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z itrakonazolom, ketokonazolom, flukonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom ne morete izogniti, je treba terapijo s simvastatinom v času zdravljenja prekiniti. Poleg tega je treba biti previden pri kombiniranju simvastatina z nekaterimi ostalimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: ciklosporinom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasnemu uživanju simvastatina in sok grenivke se je treba izogibati.

Pri pacientih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, danazol ali gemfibrozil, dnevni odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg. Sočasnemu jemanju simvastatina in gemfibrozila se je potrebno izogibati, razen če koristi odtehtajo povečana tveganja, ki jih povzroča ta kombinacija zdravil. Koristi kombiniranega jemanja 10 mg dnevnega odmerka simvastatina in drugih fibratov (razen fenofibrata), ciklosporina ali danazola se mora pozorno pretehtati glede na potencialna tveganja teh kombinacij (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Potrebna je previdnost pri predpisovanju fenofibrata s simvastatinom, ker lahko vsako od teh zdravil že samo zase povzroči miopatijo.

Izogibati se je potrebno kombinirani uporabi simvastatina v dnevni odmerkih nad 20 mg in amiodarona ali verapamila, razen če klinična korist pretehta večje tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih, večjih od 40 mg dnevno, in diltiazema ali amlodipina se izogibajte, razen če klinične koristi odtehtajo povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so povezani s sočasnim dajanjem zaviralcev reduktaze HMG-CoA in odmerkov niacina (nikotinska kislina), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), vsak od njih pa lahko povzroči miopatijo, če ga jemljete samega.

Če razmišljate o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in odmerki niacina (nikotinska kislina), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ali izdelki, ki vsebujejo niacin, morate natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega morate bolnika natančno nadzirati glede mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Pri vmesni analizi potekajoče študije kliničnih rezultatov je neodvisni odbor za nadzor varnosti ugotovil, da je bila pojavnost miopatije višja od pričakovane pri kitajskih bolnikih, ki so prejeli 40 mg simvastatina in 2000 mg/40 mg nikotinske kisline/iaropipranta. Zato je treba biti previden pri zdravljenju Kitajcev s simvastatinom (še posebej pri odmerkih 40 mg ali večjih) ob hkratnih odmerkih niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan) ali izdelkov, ki vsebujejo niacin. Ker je tveganje za miopatijo s statini pogojeno z odmerki, uporaba 80 mg simvastatina z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan) ali z izdelki, ki vsebujejo niacin, ni priporočljiva za kitajske bolnike. Ni znano, ali obstaja povečano tveganje za miopatijo tudi za druge azijske bolnike, ki prejemajo simvastatin skupaj z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan) ali z izdelki, ki vsebujejo niacin.

Če se kombinacija izkaže za potrebno, je treba paciente, ki jemljejo fusidno kislino in simvastatin, pozorno opazovati (glejte poglavje 4.5). Pretehta se lahko tudi možnost začasne prekinitve zdravljenja s simvastatinom.

### Učinki na jetra

Iz kliničnih študij je znano, da je pri nekaj odraslih pacientih, ki so jemali simvastatin, prišlo do dolgotrajnejšega povečanja (do > 3 x ULN) serumskih transaminaz. Ko se je pri teh pacientih jemanje simvastatina prekinilo ali ustavilo, je raven transaminaz običajno počasi padla na raven pred zdravljenjem.

Pred začetkom zdravljenja in kasneje ob kliničnih indikacijah je priporočljivo opraviti teste delovanja jeter. Pacienti, za katere se izvede titracija odmerka 80 mg, morajo biti deležni dodatnega testa pred titracijo, 3 mesece po titraciji odmerka 80 mg in nato še periodično (npr. polletno) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost se mora nameniti pacientom, pri katerih pride do zvišanja ravni serumske transaminaze. Pri njih je potrebno meritve takoj ponoviti in jih nato bolj pogosto izvajati. Če se raven transaminaze zvišuje, zlasti če doseže 3 x ULN in pri tej vrednosti vztraja, se mora jemanje simvastatina prekiniti.

Pri pacientih, ki zaužijejo precejšnjo količino alkohola, je treba zdravlilo uporabljati previdno.

Kot pri drugih učinkovinah za zmanjševanje količine maščobe v krvi tudi pri terapiji s simvastatinom obstajajo poročila o zmernem (< 3 x ULN) povišanju serumskih transaminaz. Te spremembe so nastopile kmalu po začetku terapije s simvastatinom, pogosto so bile prehodnega značaja, niso jih spremljali nobeni simptomi in zato zdravljenja ni bilo potrebno prekiniti.

### Intersticijska bolezen pljuč

O izjemnih primerih intersticijske bolezni pljuč so poročali med uporabo nekaterih statinov, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba teže, povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da ima bolnik intersticijsko bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

### *Uporaba pri otrocih in mladostnikih (10-17 let starosti)*

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih med 10 in 17 let, so določili s kontroliranim kliničnim preskušanjem pri mladostnikih s stopnjo razvoja Tanner II in več ter pri deklicah, ki so prvo menstruacijo dobile pred najmanj enim letom. Pri bolnikih, ki so se zdravili s simvastatinom, je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. **Odmerkov, večjih od 40 mg, pri tej populaciji niso preučevali.** V tej omejeni kontrolirani študiji 3 niso opazili učinkov na rast ali spolno zorenje pri fantih ali dekletih v adolescenci, pri dekletih prav tako niso opazili učinkov na menstrualni ciklus. (Glejte poglavji 4.2, 4.8 in 5.1) Dekleta v adolescenci se morajo posvetovati o ustreznih kontracepcijskih metodah v času zdravljenja s simvastatinom (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, starih <18 let, niso preučevali učinkovitosti in varnosti za obdobje zdravljenja >48 tednov. Dolgoročni učinki na fizični in intelektualni razvoj ter spolno dozorevanje niso znani. Simvastatina pri bolnikih, mlajših od 10 let, pri otrocih pred puberteto in pri dekletih, ki še nimajo menstruacije, niso preučevali.

### Pomožna snov

To zdravlilo vsebuje laktozo. Pacienti z redkimi dednimi težavami intolerance za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcijske študije so bile opravljene samo na odraslih.

### Farmakodinamične interakcije

*Interakcije z zdravili za zmanjševanje količine maščob v krvi, ki lahko ob samostojnem jemanju povzročijo miopatijo*

Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se poveča med sočasno uporabo s fibrati in. Poleg tega obstaja tudi farmakokinetična interakcija z gemfibrozilom, ki povzroči zvišanje ravni simvastatina v plazmi (glejte spodnje *Farmakokinetične interakcije* ter poglavji 4.2 in 4.4). Za sočasno jemanje simvastatina in fenofibrata ni dokazov, da bi tveganje za miopatijo preseglo seštevek posameznih tveganj, ki je značilen za vsako učinkovino posebej. Za druge fibrate ni na voljo ustreznih farmakovigilancijskih in farmakokinetičnih podatkov. Redki primeri miopatije/rabdomiolize so povezani s sočasnim dajanjem simvastatina in odmerkov niacina, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan) (glejte poglavje 4.4).

### **Farmakokinetične interakcije**

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

<b>Interakcije zdravil, povezane s povečanim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo</b>	
<b>Učinkovine z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Priporočila za odmerjanje</b>
<p><i>Močni zaviralci CYP3A4:</i>                      Itrakonazol                      Ketokonazol                      Flukonazola                      Posakonazola,                      Eritromicin                      Klaritromicin                      Telitromicin                      Inhibitorji HIV-proteaze                      Nefazodon</p>	<b>kontraindicirani s simvastatinom</b>
Gemfibrozil	Izogibajte se sočasnemu jemanju; če je to potrebno, pa odmerek ne sme preseči 10 mg simvastatina dnevno
Ciklosporin Danazol Drugi fibrati (razen fenofibrata)	Odmerek ne sme preseči 10 mg simvastatina dnevno
Amiodaron Verapamil	Odmerek ne sme preseči 20 mg simvastatina dnevno
Diltiazem Amlodipin	Odmerek ne sme preseči 40 mg simvastatina dnevno
Fusidična kislina	Pacienti je treba pozorno spremljati. Pretehta se lahko možnost začasne prekinitve zdravljenja s simvastatinom.
Sok grenivke	Med jemanjem simvastatina se je potrebno izogibati soku grenivke

### **Učinki drugih zdravil na simvastatin**

#### *Medsebojno delovanje z zaviralci CYP3A4*

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni inhibitorji citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo s povečanjem inhibitorjske aktivnosti koncentracije HMG-CoA reduktaze v plazmi med terapijo s simvastatinom. Takšni inhibitorji so itrakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitorje HIV-proteaze in nefazodon. Sočasna uporaba itrakonazola je povzročila več kot 10-kratno zvišanje izpostavljenosti simvastatinski kislini (aktivnemu beta-hidroksikislinskemu presnovku). Telitromicin je povzročil 11-kratno zvišanje izpostavljenosti simvastatinski kislini.

Kombinacija z itraconazolom, ketokonazolom, inhibitorji HIV-proteaze, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je torej kontraindicirana. Če je jemanje itraconazola, ketokonazola, eritromicina, klaritromicina ali telitromicina neizogibno, je treba med tovrstnim zdravljenjem terapija s simvastatinom začasno ustaviti. Treba je biti previden pri kombiniranju simvastatina z nekaterimi ostalimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: ciklosporinom, verapamilom in diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### ***Ciklosporin***

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se zlasti poveča ob sočasni uporabi ciklosporina in večjih odmerkov simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zato pri pacientih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, dnevni odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg. Čeprav se mehanizma še ni popolnoma znan, se je pokazalo, da ciklosporin poveča AUC inhibitorjev HMG-CoA reduktaze. Domneva se, da je povečanje AUC simvastatinske kisline delno posledica inhibicije CYP3A4.

### ***Danazol***

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča ob sočasni uporabi danazola z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### ***Gemfibrozil***

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinske kisline za 1,9-krat, mogoče zaradi inhibicije glukuronidacijske poti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### ***Amiodaron***

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju amiodarona z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so o miopatiji poročali pri 6% bolnikih, ki so prejeli 80 mg simvastatina in amiodarona. Zato odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo z amiodaronom, ne sme presegati 20 mg dnevno, razen če klinične koristi odtehtajo povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

### ***Zaviralci kalcijevih kanalčkov***

#### ***Verapamil***

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju verapamila s simvastatinom 40 mg ali 80 mg (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetičnih študijah je sočasno dajanje verapamila povzročilo 2,3-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini, kar je verjetno delno posledica zaviranja CYP3A4. Zato odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo z verapamilom, ne sme presegati 20 mg dnevno, razen če klinične koristi odtehtajo povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

#### ***Diltiazem***

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju diltiazema s simvastatinom 80 mg (glejte poglavje 4.4). Tveganje za miopatijo pri bolnikih, ki prejemajo simvastatin 40 mg, se ni povečalo s sočasno uporabo diltiazema (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetičnih študijah je sočasno dajanje diltiazema povzročilo 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini, kar je verjetno delno posledica zaviranja CYP3A4. Zato odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo z diltiazemom, ne sme presegati 40 mg dnevno, razen če klinične koristi odtehtajo povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

#### ***Amlodipin***

Bolniki, ki sočasno prejemajo amlodipin in simvastatin 80 mg, so izpostavljeni povečanemu tveganju za miopatijo. Tveganje za miopatijo pri bolnikih, ki prejemajo simvastatin 40 mg, se ni povečalo s sočasno uporabo amlodipina. V farmakokinetičnih študijah je sočasno dajanje amlodipina povzročilo 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. Zato odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo z amlodipinom, ne sme presegati 40 mg dnevno, razen če klinične koristi odtehtajo povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.



### ***Niacin (nikotinska kislina)***

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so povezani s sočasnim dajanjem simvastatina in odmerkov niacina (nikotinska kislina), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan). V farmakokinetični študiji je sočasno dajanje enega odmerka nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem 2 g in simvastatina 20 mg povzročilo rahlo povišanje AUC simvastatina in simvastatinove kisline v plazemskih koncentracijah simvastatinove kisline  $C_{\max}$ .

### ***Fusidna kislina***

Tveganje za miopatijo se lahko poveča ob sočasni uporabi fusidne kisline in statinov, vključno s simvastatinom. Obstajajo poročila o posameznih primerih rabdomiolize, ki so bili posledica sočasne uporabe fusidne kisline in simvastatina. V poštev pride možnostčasne prekinitve zdravljenja s simvastatinom. Če se izkaže za potrebno, moramo paciente, ki sočasno jemljejo fusidno kislino in simvastatin, pozorno opazovati (glejte poglavje 4.4).

### ***Sok grenivke***

Sok grenivke inhibira citokrom P4503A4. Sočasno pitje velikih količin soka grenivke (več kot 1 liter dnevno) in jemanje simvastatina je povzročilo 7-krat večjo izpostavljenost simvastatinski kislini. Jutranji vnos 240 ml soka grenivke in večerno jemanje simvastatina sta povzročila povečanje izpostavljenosti za 1,9-krat. Pitju soka grenivke se je torej med zdravljenjem s simvastatinom potrebno izogibati.

### ***Kolhicin***

Pri sočasnem dajanju kolhicina in simvastatina so poročali o miopatiji, vendar so podatki omejeni.

### ***Rifampicin***

Ker je rifampicin induktor P450 3A4, je treba bolnikom, ki prejemajo dolgoročno terapijo z rifampicinom (npr. zdravljenje tuberkuloze) sočasno s simvastatinom, spremljati ravni holesterola v plazmi. Za zagotavljanje zadovoljivega znižanja ravni lipidov bo morda treba ustrezno prilagoditi odmerke simvastatina. Pri farmakokinetičnih študijah normalnih prostovoljcev se je območje pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) za simvastatinovo kislino zmanjšalo za 93 % pri sočasnem dajanju rifampicina.

### ***Učinki simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil***

Simvastatin ne zavira citokroma P450 3A4. Zato ni pričakovati, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P450 3A4.

### ***Peroralni antikoagulanti***

V dveh kliničnih študijah, eni z zdravimi prostovoljci in drugi s pacienti s hiperholesterolemijo, je dnevni odmerek simvastatina 20 – 40 mg zmerno potenciral učinek kumarinskih antikoagulantov: protrombinski čas, podan kot mednarodno normalizirano razmerje (INR – *international normalised ratio*), se je pri zdravih prostovoljcih z izhodiščnega 1,7 zvišal na 1,8 in ori pacientih z 2,6 na 3,4. Poročali so o zelo redkih primerih zvišanja INR. Pri pacientih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je potrebno protrombinski čas ugotoviti pred začetkom jemanja simvastatina in se nato v zgodnji fazi terapije dovolj pogosto preverjati, da se zagotovi, da ne prihaja do znatnih sprememb protrombinskega časa. Ko se enkrat dokumentira stabilen protrombinski čas, se ga lahko spremlja v intervalih, ki so običajno priporočeni za paciente, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Če se odmerek simvastatina spremeni ali se jemanje zdravila prekine, se mora isti postopek ponoviti. Terapija s simvastatinom ni povezana s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa pri pacientih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

### ***Nosečnost***

Zdravilo Simvastatin Aurobindo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Pri nosečnicah varnost ni bila dokazana. Na nosečnicah ni bila opravljena nobena nadzorovana klinična raziskava s simvastatinom. Obstajajo redka poročila o kongenitalnih anomalijah pri intrauterini izpostavljenosti inhibitorjem HMG-CoA reduktaze. Toda analiza približno 200 natančno spremljanih nosečnosti, kjer so bile nosečnice v prvih treh mesecih izpostavljene simvastatinu ali kateremu drugemu zelo sorodnemu inhibitorju HMG-CoA reduktaze, je pokazala, da je bila incidenca kongenitalnih anomalij primerljiva s tisto v splošni populaciji. Število nosečnosti je bilo statistično zadostno za izključitev 2,5-kratnega ali večjega povečanja kongenitalnih anomalij glede na incidenco v splošni populaciji.

Čeprav ni dokazov, da se incidenca kongenitalnih anomalij pri zarodkih pacientk, ki jemljejo simvastatin ali kateri drugi zelo soroden inhibitor HMG-CoA reduktaze, razlikuje od incidence v splošni populaciji, lahko zdravljenje matere s simvastatinom zniža zarodkovo raven mevalonata, ki je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kronični proces, zato ima prekinitev jemanja zdravil za zmanjševanje količine maščob v krvi med nosečnostjo običajno majhen vpliv na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo. Zdravilo Simvastatin Aurobindo ne smejo jemati ženske, ki so noseče, poskušajo zanositi ali mislijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Simvastatin Aurobindo je treba prekiniti v času nosečnosti ali dokler se ne ugotovi, da ženska ni noseča (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### **Dojenje**

Ni znano, ali se simvastatin ali njegovi metaboliti izločajo v človeško mleko. Ker se veliko zdravil izloča v človeško mleko in ker obstaja možnost za resne neželene reakcije, ženska, ki jemlje zdravilo Simvastatin Aurobindo, ne sme dojiti (glejte poglavje 4.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Simvastatin Aurobindo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ali pa je ta vpliv zanemarljiv. Toda med vožnjo ali upravljanjem s stroji je potrebno upoštevati, da postmarketinški podatki v redkih primerih omenjajo omotico.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostost naslednjih neželenih dogodkov, o katerih poročajo klinične študije in/ali postmarketinški podatki, je kategorizirana na podlagi ocene njihovih stopenj pojavljanja v obsežnih, dolgoročnih in s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah, ki vključujeta Študijo zaščite srca (*Heart Protection Study – HPS*) in Skandinavsko študijo preživetja s simvastatinom (*Scandinavian Simvastatin Survival Study – 4S*). Prva je zajela 20.536 in druga 4.444 pacientov (glej poglavje 5.1). V HPS so bili zabeleženi samo resni neželeni dogodki kot tudi mialgija, zvišanje serumskih transaminaz in CK. V 4S so bili zabeleženi vsi spodaj navedeni neželeni dogodki. Če je bila stopnja pojavljanja neželenih dogodkov pri jemanju simvastatina v teh raziskavah manjša ali podobna kot pri placebo in obstajajo podobni spontano prijavljeni dogodki, ki so bili zanesljivo vzročno povezani z zdravilom, potem so ti neželeni dogodki kategorizirani kot »redki«.

V HPS (glejte poglavje 5.1), ki je zajela 20.536 pacientov, od katerih jih je del ( $n = 10.269$ ) jemalo 40 mg simvastatina dnevno, preostanek ( $n = 10.267$ ) pa placebo, sta se 5 let primerjala varnostna profila zdravil pri pacientih, ki so bili zdravljeni s simvastatinom, in tistih, ki so bili zdravljeni s placebo. Deleža prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov sta primerljiva (4,8 % pri pacientih, ki so jemali 40 mg simvastatina dnevno, in 5,1 % pri pacientih, ki so jemali placebo). Incidenca miopatije je bila pri pacientih, zdravljenih s simvastatinom, < 0,1 %. Do povečanja transaminaz (> 3 x ULN, potrjeno s ponovnim testom) je prišlo pri 0,21 % ( $n = 21$ ) pacientov, zdravljenih s simvastatinom, in 0,09 % ( $n = 9$ ) pacientov, zdravljenih s placebo.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu s naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

Pogosti ( $\geq 1/100$  do < 1/10),

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),  
Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),  
Zelo redki ( $< 1/10.000$ ),  
Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preiskave:

*Redko:* zvišanje transaminaz v serumu (alanin-aminotransferaza, aspartat aminotransferaza,  $\gamma$ -glutamil transpeptidaza (glejte poglavje 4.4 *Učinki na jetra*), zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje vrednost CK v serumu (glejte poglavje 4.4).

Motnje v krvnem in limfnem sistemu:

*Redki:* anemija

Motnje živčnega sistema:

*Redki:* glavobol, parestezije, omotica, periferna nevropatija

*Občasno:* motnje spanja, vključno z nespečnostjo, nočne more, depresija, izguba spomina

*Zelo redko:* motnje spomina

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

*Zelo redko:* intersticijska bolezen pljuč.

Gastrointestinalne motnje:

*Redki:* zaprtost, bolečine v trebuhu, napenjanje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pankreatitis

Motnje kože in podkožnega tkiva:

*Redki:* izpuščaji, pruritus, izpadanje las

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

*Redko:* miopatija\* (vključno z miozitisom), rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo ali brez (glejte poglavje 4.4), mialgija, mišični krči

\* V kliničnem preskušanju se je miopatija pogosto pojavila pri bolnikih, ki so se zdravili s simvastatinom 80 mg/dan (1,0 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli odmerek 20 mg/dan (0,02 %).

Motnje reprodukcije in dojk:

*Občasno:* spolna disfunkcija

Splošne motnje in stanja ob uporabi zdravila:

*Redki:* astenija

Očiten sindrom prevelike občutljivosti se je pojavil redko in je vključeval nekatere od naslednjih značilnosti: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatično polimialgijo, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenijo, eozinofilijo, zvišanje ravni ESR, artritis in artralgijsko, urtikarijo, fotosenzitivnost, povišano telesno temperaturo, zardevanje, dispnejo in občutek slabosti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

*Redko:* hepatitis/zlatenica

*Zelo redko:* jetrna odpoved

Psihiatrične motnje:

*Zelo redko:* nespečnost

*Otroci in mladostniki (stari 10-17 let )*

V 48-tedenski študiji, ki je zajemala otroke in mladostnike (fantje v stadiju II ali višjem po Tannerju in deklice, ki so prvo menstruacijo dobile pred vsaj enim letom) 10-17 let starosti s

heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n=175), sta bila primernost in varnostni profil skupine, ki je prejela simvastatin, na splošno podobna primernosti in varnostnemu profilu skupine, ki je prejela placebo. Dolgotrajni učinki na fizični in intelektualni razvoj ter spolno dozorevanje niso znani. Na voljo ni zadovoljivih podatkov po enem letu zdravljenja. (Glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1.)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja; največji zaužiti odmerek je bil 3,6 g. Vsi pacienti so okrevali brez komplikacij. Za primer prevelikega odmerjanja ni posebnega zdravljenja. V tem primeru je potrebno uvesti simptomatične in podporne ukrepe.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Po peroralni uporabi se simvastatin, ki je neaktiven lakton, hidrolizira v jetrih v ustrezno aktivno obliko – beta-hidroksikislino, ki je močan zaviralec HMG-CoA reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaze). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, zgodnjo fazo pri biosintezi holesterola, ki omejuje hitrost njegove sinteze.

Za simvastatin se je izkazalo, da zmanjšuje tako normalne kot zvišane koncentracije holesterola LDL (LDL-C). LDL se tvori iz proteina z zelo nizko gostoto (VLDL) in se katabolizira predvsem preko receptorja z visoko afiniteto za LDL. Mehanizem simvastatinovega učinka zniževanja LDL lahko vključuje tako redukcijo koncentracije holesterola VLDL (VLDL-C) kot indukcijo receptorja za LDL, kar vodi k manjši izgradnji in večjemu katabolizmu LDL-C. Med zdravljenjem s simvastatinom znatno pade tudi količina apolipoproteina B. Poleg tega simvastatin zmerno zviša holesterol HDL (HDL-C) in zniža TG v plazmi. Kot rezultat teh sprememb se zniža razmerje celotnega holesterola proti HDL-C in razmerje LDL-C proti HDL-C.

Visoko tveganje za koronarno bolezen srca (CHD) ali obstoječo koronarno bolezen srca

V študiji zaščite srca (*Heart protection study* - HPS) so bili učinki terapije s simvastatinom ocenjeni pri 20.536 pacientih, starih od 40 do 80 let, z ali brez hiperlipidemije in s koronarno boleznijo srca, drugimi arterijskimi okluzivnimi boleznimi ali diabetesom melitusom. V tej študiji je 10.269 pacientov 5 let jemalo 40 mg simvastatina dnevno, medtem ko je 10.267 pacientov v istem časovnem obdobju prejelo placebo. V izhodišču je imelo 6.793 pacientov (33 %) raven LDL-C pod 116 mg/dl, pri 5.063 pacientih (25 %) je bila raven LDL-C med 116 in 135 mg/dl, pri 8.680 pacientih (42 %) pa je bila ta raven nad 135 mg/dl.

Zdravljenje s simvastatinom je v primerjavi z jemanjem placeba znatno zmanjšalo tveganje za umrljivost iz kateregakoli vzroka (1.328 [12,9 %] pri pacientih s simvastatinom proti 1.507 [14,7 %] pri pacientih s placebom;  $p = 0,0003$ ), pri čemer se je za 18 % zmanjšala stopnja tveganja za smrt zaradi koronarne bolezni (587 [5,7 %] proti 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; absolutno zmanjšanje tveganja znaša 1,2 %). Zmanjšanje umrljivosti zaradi nevaskularnih vzrokov ni bilo statistično značilno. Simvastatin je prav tako zmanjšal tveganje za velike koronarne dogodke (kamor spadajo neusodni MI in smrti zaradi CHD), in sicer za 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin je zmanjšal potrebo po uporabi postopkov koronarne revaskularizacije (vključno z vsaditvijo koronarnih arterijskih obvodov ali perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ( $p < 0,0001$ ) ter perifernih in drugih postopkov nekoronarne revaskularizacije za 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatin je zmanjšal tveganje za nastanek kapi za 25 % ( $p < 0,0001$ ), kar je prispevalo k zmanjšanju ishemične kapi za 30 % ( $p < 0,0001$ ). Poleg tega je simvastatin v podskupini pacientov z diabetesom za 21 % ( $p = 0,0293$ ) zmanjšal tveganje za razvoj makrovaskularnih

komplikacij, vključno s postopki periferne revaskularizacije (kirurški poseg ali angioplastika), amputacijo spodnjih udov ali nožnih ulkusov. Proporcionalno zmanjšanje stopnje dogodkov je bilo podobno v vsaki preučevani skupini pacientov, vključno s tistimi brez koronarne bolezni, a s cerebrovaskularno ali periferno arterijsko boleznijo, moškimi in ženskami, ki so bili na začetku študije mlajši ali starejši od 70 let, imeli hipertenzijo ali ne in, kar je pomembno, tudi tistimi z LDL holesterolom pod 3,0 mmol/l.

V Skandinavski študiji preživetja s simvastatinom (4S) je bil učinek terapije s simvastatinom na celotno umrljivost ocenjen pri 4.444 pacientih s CHD in izhodiščnim celotnim holesterolom 212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l). V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so bili pacienti z angino ali predhodnim miokardialnim infarktom (MI) v povprečju 5,4 leta zdravljeni z dieto, standardno nego in 20 – 40 mg simvastatina dnevno (n = 2.221) ali placebom (n = 2.223). Simvastatin je tveganje za smrt zmanjšal za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja znaša 3,3 %). Simvastatin je tveganje za smrt zaradi CHD zmanjšal za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja znaša 3,5 %). Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za velike koronarne dogodke (smrt zaradi CHD ter v bolnišnici potrjene in tihe neusodne MI), in sicer za 34 %. Nadalje je simvastatin znatno zmanjšal tveganje za usodne in neusodne cerebrovaskularne dogodke (kap in prehodne ishemične napade) za 28 %. Pri nekardiovaskularni umrljivosti ni bilo statistično značilne razlike med skupinama.

Študija učinkovitosti dodatnega znižanja ravni holesterola in homocisteina (SEARCH) je ocenila učinek zdravljenja s simvastatinom 80 mg in 20 mg (mediano sledenje 6,7 let) na glavne žilne dogodke (MVE; definirano kot koronarna bolezen s smrtnim izidom, miokardni infarkt brez smrtnega izida, postopek koronarne revaskularizacije, možganska kap, ki ni smrtna, in smrtna možganska kap, ali postopek periferne revaskularizacije) pri 12.064 bolnikih, ki so že doživeli miokardni infarkt. Med tema dvema skupinama niso opazili pomembne razlike v pojavnosti MVE; simvastatin 20 mg (n = 1553; 25,7 %) vs. simvastatin 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RT 0,94, 95 % MI: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika LDL-C med tema dvema skupinama v času študije je bila  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Varnostni profili so bili v obeh skupinah podobni, le pojavnost miopatije je bila približno 1,0 % pri bolnikih, ki so prejeli 80 mg simvastatina v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so jemali 20 mg simvastatina. Do približno polovice teh primerov miopatije je prišlo v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

#### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, ki so primerjale učinkovitost in varnost dnevni odmerki simvastatina 10, 20, 40 oziroma 80 mg pri pacientih s hiperholesterolemijo, je povprečno zmanjšanje LDL-C znašalo 30, 38, 41 oziroma 47 %. V študijah, ki so zajele paciente s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so jemali 40 oziroma 80 mg simvastatina dnevno, se je količina trigliceridov zmanjšala za 28 oziroma 33 % (placebo: 2 %), medtem ko se je HDL-C v povprečju zvišal za 13 oziroma 16 % (placebo: 3 %).

#### *Klinične študije pri otrocih in mladostnikih (starih 10-17 let )*

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so 175 bolnikom (99 fantom razvojne stopnje II in več po Tannerju ter 76 deklicam, ki so prvo menstruacijo dobile pred najmanj enim letom), starih 10-17 let (povprečna starost 14,1 let) in s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (heFH) naključno dodelili prejetje simvastatina ali placeba v obdobju 24 tednov (osnovna študija). Pogoji za vključitev v študijo je bila izhodiščna vrednost LDL-C med 160 in 400 mg/dl in vsaj en starš z ravnjo LDL-C >189 mg/dl. Odmerek simvastatina (zvečer enkrat dnevno) je bil 10 mg v prvih 8 tednih, 20 mg v naslednjih 8 tednih in 40 mg v nadaljevanju. V času 24-tedenskega podaljšanja se je 144 bolnikov odločilo, da bodo z zdravljenjem nadaljevali in so prejeli 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je znatno znižal ravni plazme LDL-C, TG in Apo B. rezultati podaljšanja in 48 tednov so bili primerljivi z rezultati osnovne študije.

Po 24 tednih zdravljenja je bila povprečna dosežena vrednost LDL-C 124,9 mg/dL (razpon: 64,0-289,0 mg/dL) v skupini s simvastatinom 40 mg v primerjavi z 207,8 mg/dL (razpon: 128,0-334,0 mg/dL) v skupini s placebom.

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (odmerki so se povečevali od 10, 20 in do 40 mg dnevno v 8-tedenskih intervalih) je simvastatin znižal povprečni LDL-C za 36,8 % (placebo: 1,1 % povečanje od začetne vrednosti), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %) in mediane ravni TG za 7,9 % (placebo: 3,2 %) ter zvišal povprečne ravni HDL-C za 8,3 % (placebo: 3,6%). Dolgoročni učinki simvastatina na kardiovaskularne dogodke pri otrocih s heFH niso znani.

Varnost in učinkovitost odmerkov nad 40 mg dnevno niso preučevali pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Prav tako niso določili dolgoročne učinkovitosti zdravljenja s simvastatinom za zniževanje obolenosti v otroštvu in smrtnosti v odrasli dobi.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktivni lakton, ki se hitro hidrolizira *in vivo* do ustrezne beta-hidroksi kisline, močnega zaviralca reduktaze HMG-CoA. Hidroliza se odvija največkrat v jetrih; hitrost hidrolize v človeški plazmi je zelo počasna.

Farmakokinetične lastnosti so bile ocenjene pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za otroke in mladostnike ni.

### **Absorbcija**

Simvastatin se v človeškem telesu dobro absorbira in je podvržen izdatni ekstrakciji prvega prehoda v jetrih. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od jetrnega krvnega obtoka. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Ugotovljeno je bilo, da je pri peroralnem zaužitju simvastatina biološka razpoložljivost nastale beta-hidroksikisline manj kot 5 %. Maksimalna koncentracija aktivnih inhibitorjev v plazmi je dosežena po 1 do 2 urah od zaužitja simvastatina. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorbcijo.

Farmakokinetika posamičnih in večkratnih odmerkov simvastatina je pokazala, da po večkratnem odmerjanju ne pride do akumulacije zdravila.

### **Distribucija**

Proteinska vezava simvastatina in njegovega aktivnega presnovka je > 95 %.

### **Eliminacija**

Simvastatin je substrat CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina, ki so prisotni v človeški plazmi, so beta-hidro kislina in štirje dodatni aktivni presnovki. Po peroralnem zaužitju odmerka radioaktivnega simvastatina se je v 96 urah 13 % radioaktivne substance izločilo v urinu in 60 % v blatu. Količina v blatu predstavlja absorbirane ekvivalente zdravila, izločene v žolč, kot tudi neabsorbirane ekvivalente zdravila. Pri intravenoznem vnosu beta-hidroksikislinskega presnovka se je izkazalo, da je njegov razpolovni čas v povprečju 1,9 ure. V povprečju se je samo 0,3 % intravenoznega odmerka izločilo v urinu v obliki zaviralcev.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na osnovi konvencionalnih študij na živalih glede farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenosti ne obstajajo druga tveganja za pacienta kot tista, ki se jih lahko pričakuje na račun farmakološkega mehanizma. Pri največjih toleriranih odmerkih simvastatina niti podgane niti zajci niso utrpeli okvar na zarodkih, zdravilo pa tudi ni vplivalo na njihovo rodnost, reproduktivno funkcijo in razvoj mladičev.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

butilhidroksianizol (E 320)  
askorbinska kislina (E 300)  
citronska kislina monohidrat (E 330)  
mikrokristalna celuloza (E 460a)  
predgelirani koruzni škrob  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat (E 470B)

*Filmska obloga:*

hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
titanov dioksid (E 171)  
smukec (E 553b)  
rumeni železov oksid (E 172) – za 10/20 mg  
rdeči železov oksid (E 172) – za 10/20/40 mg

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v PVC/PE/PVdC/Al pretisnih oмотih po 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Aurobindo Pharma Limited,  
Ares, Odyssey Business Park,  
West End Road,  
South Ruislip HA4 6QD,  
Velika Britanija  
Tel: ++ 44 20 8845 8811  
Fax: ++ 44 20 8845 8795

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

Simvastatin Aurobindo 10 mg filmsko obložene tablete:  
pakiranje po 28 tableti: 5363-I-1140/10  
pakiranje po 30 tablete: 5363-I-1141/10  
pakiranje po 98 tablet: 5363-I-1142/10

Simvastatin Aurobindo 20 mg filmsko obložene tablete:  
pakiranje po 28 tableti: 5363-I-1143/10  
pakiranje po 30 tablete: 5363-I-1144/10  
pakiranje po 98 tablet: 5363-I-1145/10

Simvastatin Aurobindo 40 mg filmsko obložene tablete:  
pakiranje po 28 tableti: 5363-I-1146/10  
pakiranje po 30 tablete: 5363-I-1147/10  
pakiranje po 98 tablet: 5363-I-1148/10

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

07.06.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29.07.2010