

## 1. IME ZDRAVILA

Simvastatin Teva 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg simvastatina.

Pomožne snovi:

Ena 10-mg filmsko obložena tableta vsebuje 71,64 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rožnata izbočena filmsko obložena tableta z oznako 7153 na eni strani in 93 na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### **Hiperholesterolemija**

Zdravljenje primarne holesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodaten ukrep ob dieti, če odziv na dieto ali druge nefarmakološke ukrepe (na primer telesno dejavnost, zmanjševanje telesne mase) ni zadovoljiv.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, kot dodatek dieti in drugim ukrepom za zmanjševanje lipidov (na primer aferezi lipoproteinov majhne gostote (LDL)), ali če tovrstni ukrepi niso primerni.

#### **Preprečevanje bolezni srca in ožilja**

Zmanjševanje srčnožilne umrljivosti in obolevnosti pri bolnikih z ugotovljenimi aterosklerotičnimi srčnožilnimi boleznimi ali sladkorno boleznijo, pri katerih je vrednost holesterola normalna ali povečana, kot dodatek urejanju drugih dejavnikov tveganja ter drugim zdravljenjem za zaščito srca in ožilja (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba.

Odmerek se giblje od 5 do 80 mg na dan in bolniki ga jemljejo peroralno naenkrat zvečer. Če je potrebno, odmerek prilagajamo v najmanj 4-tedenskih razmikih, in sicer do največ 80 mg na dan v enem odmerku zvečer. 80-mg odmerek priporočamo le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in visokim tveganjem za pojav srčnožilnih zapletov.

#### **Hiperholesterolemija**

Bolniku uvedete standardno dieto za zmanjševanje holesterola, ki ji mora slediti med zdravljenjem s simvastatinom. Običajni začetni odmerek je 10 do 20 mg na dan v enem odmerku zvečer. Pri bolnikih, ki potrebujejo močno zmanjšanje holesterola LDL (več kot 45 %), je lahko začetni odmerek 20 do 40 mg na dan v enem odmerku zvečer. Če je odmerek potrebno prilagajati, se pri tem držite zgornjih navodil.

### **Homozigotna družinska hiperholesterolemija**

Glede na rezultate nadzorovane klinične študije znaša priporočeni odmerek simvastatina 40 mg na dan zvečer ali 80 mg na dan, razdeljen na 3 odmerke: 20 mg, 20 mg in 40 mg zvečer. Simvastatin je pri tovrstnih bolnikih dodatek drugim ukrepom za zmanjševanje lipidov (na primer aferezi lipidov LDL) oziroma ga uporabljate, če takšni načini zdravljenja niso dostopni.

### **Preprečevanje bolezni srca in ožilja**

Pri bolnikih z velikim tveganjem ishemične bolezni srca (s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajni odmerek simvastatina 20 do 40 mg na dan v enem odmerku zvečer. Zdravljenje z zdravili lahko uvedemo hkrati z dieto in telesno dejavnostjo. Če je odmerek potrebno prilagajati, se pri tem držite zgornjih navodil.

### **Sočasno zdravljenje**

Simvastatin je učinkovit v monoterapiji ali v kombinaciji z adsorbenti žolčnih kislin. Odmerek naj bolniki jemljejo 2 uri oziroma več pred ali pa 4 ure oziroma več po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil ali druge fibrate (razen fenofibrata) odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo amiodaron ali verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **Odmerjanje pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem**

Pri bolnikih z zmernim ledvičnim popuščanjem odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih s hudim ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina < 30 ml/min), morate uvajanje odmerkov nad 10 mg na dan pazljivo pretehtati in če se izkažejo za potrebne, morate biti pri predpisovanju previdni.

### **Odmerjanje pri starejših bolnikih**

Odmerka ni potrebno prilagajati.

### **Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih(starih od 10 do 17 let)**

Običajni začetni odmerek pri otrocih in mladostnikih (dečki stopnje II in več po Tannerju ter deklice vsaj eno leto po menarhi, stari 10-17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je 10 mg enkrat dnevno, zvečer. Pred pričetkom zdravljenja s simvastatinom je potrebno pri otrocih in mladostnikih uvesti standardno dieto za zniževanje ravni holesterola. Z dieto je potrebno nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočeni odmerki so 10-40 mg dnevno. Največji priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Odmerke je potrebno prilagoditi bolniku glede na zastavljene cilje zdravljenja v skladu s priporočili za zdravljenje otrok (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerek se prilagaja v časovnih spresledkih 4 tednov ali več.

Izkušnje z uporabo simvastatina pri otrocih pred puberteto so omejene.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za simvastatin ali katerokoli pomožno snov.
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno povečanje transaminaz v serumu.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasno jemanje z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4 (na primer itrakonazolom, ketokonazolom, zaviralci proteaze virusa HIV, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom) (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Miopatija in rabdomioliza

Simvastatin, tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA (reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A), občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic, pri čemer vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) več kot 10-krat preseže zgornjo normalno vrednost. Miopatija včasih poteka kot rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje in zelo redko je prišlo do smrtnih primerov. Tveganje za pojav miopatije je povečano ob veliki zaviralni aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi.

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je tveganje za miopatijo oziroma rabdomiolizo odvisno od odmerka. Po podatkih v podatkovni bazi kliničnih preskušanj je 41 050 bolnikov jemalo simvastatin. 24 747 bolnikov (približno 60 %) je z zdravljenjem nadaljevalo najmanj 4 leta. Pojavnost miopatije je bila približno 0,02 % ob odmerku po 20 mg na dan, 0,08 % ob 40 mg na dan in 0,453 % ob 80 mg na dan. V študijah so bolnike skrbno spremljali in izključili nekatera zdravila, ki bi lahko povzročila medsebojno delovanje.

##### Meritve kreatin fosfokinaze

Meritev kreatin fosfokinaze (CPK) ne opravljajte po bolnikovi naporni telesni dejavnosti ali kadar so za njeno povečanje možni drugi vzroki, saj je takrat težko ovrednotiti rezultate. Če je vrednost CPK pomembno povečana na izhodišču (> 5-kratna zgornja normalna vrednost), morate meritve ponoviti v 5 do 7 dneh, da bi potrdili rezultate.

##### Pred zdravljenjem

Vsem bolnikom, ki jim uvajate zdravljenje s simvastatinom ali povečujete odmerek, morate pojasniti tveganje za pojav miopatije in jim naročiti, naj takoj sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k rabdomiolizi, morate biti previdni. Da bi določili referenčno izhodiščno vrednost, morate vrednosti CPK izmeriti pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- pri starejših bolnikih (nad 70 let),
- pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem,
- pri bolnikih z neurejenim hipotiroidizmom,
- pri bolnikih z dednimi mišičnimi boleznimi v osebni ali družinski anamnezi,
- pri bolnikih s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice;
- pri bolnikih, ki zlorabljajo alkohol.

Pri tovrstnih bolnikih morate pretehtati tveganje v primerjavi z morebitno koristjo in priporočljivo je klinično spremljanje. Če je bolnik v preteklosti že doživel obolenje mišic ob zdravljenju s fibrati ali statini, druga zdravila iz istega razreda uvajate le s previdnostjo. Če je izhodiščna vrednost CPK pomembno povečana (> 5-kratna zgornja normalna vrednost), zdravljenja ne smete uvesti.

##### Med zdravljenjem

Če med zdravljenjem s statinom bolnik doživi bolečine, občutljivost ali krče v mišicah, izmerite vrednost CPK. Če je vrednost pomembno povečana (> 5-kratna zgornja normalna vrednost) brez naporene telesne dejavnosti, morate zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in bolnika motijo pri vsakdanjih opravilih, lahko razmislite o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost CPK manjša od 5-kratne zgornje normalne vrednosti. Če sumite na miopatijo iz kateregakoli drugega vzroka, morate zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se CPK vrne na normalne vrednosti, lahko razmislite o ponovni uvedbi istega ali drugega statina v najmanjšem odmerku in ob skrbnem spremljanju.

Zdravljenje s simvastatinom začasno prekinite nekaj dni pred večjo elektivno operacijo in v primeru, nenadnega pojava večje bolezn ali stanja, ki zahteva kirurški poseg.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo zaradi medsebojnega delovanja z zdravili (glejte poglavje 4.5)

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pomembno poveča, če bolniki simvastatin jemljejo sočasno z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4 (na primer itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, zaviralci proteaze virusa HIV, nefazodonom), kot tudi gemfibrozilom, ciklosporinom in danazolom (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se prav tako poveča ob sočasnem jemanju drugih fibratov ali ob sočasnem jemanju amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje se rahlo poveča tudi, če bolniki sočasno jemljejo diltiazem in simvastatin po 80 mg na dan. Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolozo, lahko zveča sočasna uporaba fusidne kisline in simvastatina (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje simvastatina z zaviralci citokroma P450 3A4 - itrakonazolom, ketokonazolom, zaviralci proteaze virusa HIV, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je torej kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če je zdravljenje z itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom nujno potrebno, simvastatin za čas zdravljenja odtegnite. Poleg tega morate biti previdni pri sočasnem predpisovanju simvastatina z nekaterimi manj močnimi zaviralci citokroma P450 3A4: ciklosporinom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Bolniki naj se izogibajo sočasnemu uživanju soka grenivke s simvastatinom.

Odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, danazol ali gemfibrozil. Sočasnemu predpisovanju simvastatina z gemfibrozilom se morate izogibati, razen če lahko korist odtehta tveganje ob uporabi tovrstne kombinacije. Korist uporabe kombinacij simvastatina po 10 mg na dan z drugimi fibrati (razen fenofibrata), niacinom, ciklosporinom ali danazolom morate skrbno pretehtati glede na morebitno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pri predpisovanju fenofibrata ali niacina (>1 g/dan) simvastatinom morate biti previdni, saj lahko vsako od obeh zdravil v monoterapiji povzroči miopatijo.

Izogibati se morate sočasnemu predpisovanju simvastatina v odmerkih več kot 20 mg na dan z amiodaronom ali verapamilom, razen če klinična korist lahko odtehta povečano tveganje za nastanek miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Če je taka kombinacija potrebna, je potrebno bolnike, ki prejemajo fusidno kislino in simvastatin skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5). Razmisliti je potrebno o začasni prekinitvi zdravljenja s simvastatinom.

Sočasno zdravljenje s kolhicinom in simvastatinom, lahko poveča mišične neželene učinke, še posebej rabdomiolizo. Posledično se priporoča klinično in biološko spremljanje, še zlasti ob sočasnem zdravljenju.

**Učinki na jetra**

V kliničnih študijah so pri nekaj odraslih bolnikih, ki so jemali simvastatin, opazili trajno povečanje serumskih transaminaz (do > 3-kratna zgornja normalna vrednost). Ko so pri tovrstnih bolnikih zdravljenje s simvastatinom začasno prekinili ali opustili, so se transaminaze običajno počasi vrnile na vrednosti pred zdravljenjem.

Priporočljivo je, da opravite teste delovanja jeter pred zdravljenjem in med njim, ko je to klinično indicirano. Pri bolnikih, ki jim odmerek povečate na 80 mg na dan, morate opraviti dodatno preiskavo pred povečanjem odmerka, 3 mesece po njem in nato redno (na primer na pol leta) v prvem letu

zdravljenja. Posebej morate biti pozorni na bolnike, pri katerih se vrednosti transaminaz v serumu povečajo. Pri njih morate meritve takoj ponoviti in jih nato opravljati pogosteje. Če se vrednosti transaminaz povečujejo in zlasti če se povečajo nad 3-kratno zgornjo normalno vrednost ter vztrajajo, simvastatin ukinite.

Pri predpisovanju simvastatina bolnikom, ki uživajo velike količine alkohola, morate biti previdni.

Kot pri drugih zdravilih za zmanjševanje lipidov, so med zdravljenjem s simvastatinom opažali zmerno povečanje transaminaz v serumu (< 3-kratna zgornja normalna vrednost). Tovrstne spremembe so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja s simvastatinom, pogosto so bile prehodne, brez pojava kliničnih simptomov in zdravljenja ni bilo potrebno prekiniti.

### **Intersticijska pljučna bolezen**

Pri nekaterih statinih so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktivni kašelj in splošno slabo počutje (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in vročina). Ob sumu, da se je pri bolniku pojavila intersticijska pljučna bolezen, je potrebno zdravljenje s statini prekiniti.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let)**

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih, starih od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo so ocenili v nadzorovani klinični raziskavi z mladostniki stopnje II in več po Tannerju in mladostnicami vsaj eno leto po menarhi. Profil neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin, je bil v splošnem podoben kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. **Odmerkov, večjih od 40 mg, v tej populaciji niso proučevali.** V tej omejeni nadzorovani raziskavi niso zaznali vpliva na rast ali spolni razvoj odraščajočih dečkov in deklic ali kakšnegakoli vpliva na dolžino menstrualnega cikla pri deklicah (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Mladostnicam je potrebno svetovati, da naj med jemanjem simvastatina uporabljajo ustrezno metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, mlajših od 18 let, varnosti in učinkovitosti pri zdravljenju, daljšem od 48 tednov, niso raziskovali. Dolgoročni vpliv na telesno, intelektualno in spolno dozorovanje ni znan. Simvastatina pri bolnikih, mlajših od 10 let, in otrocih pred puberteto ter deklicah pred menarho niso proučevali.

### **Pomožne snovi**

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponskim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze zdravila ne smejo jemati.

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

### **Farmakodinamična medsebojna delovanja**

**Medsebojno delovanje z zdravili za zmanjševanje ravnih lipidov, ki lahko povzročajo miopatijo v monoterapiji**

Tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo, se poveča ob sočasnem jemanju s fibrati in niacinom (nikotinsko kislino) ( $\geq 1$  g na dan). Poleg tega se zaradi farmakokinetičnega medsebojnega delovanja z gemfibrozilom povečajo vrednosti simvastatina v plazmi (glejte spodnje besedilo o farmakokinetičnih medsebojnih delovanjih ter poglavji 4.2 in 4.4). Ni dokazov, da bi sočasno jemanje simvastatina in fenofibrata povzročalo večje tveganje za pojav miopatije kot seštevek posameznih tveganj vsakega zdravila. Primerljivih podatkov o farmakovigilanci in farmakokinetiki za druge fibrate ni.

### **Farmakokinetična medsebojna delovanja**

Priporočila za predpisovanje v primerih, ko prihaja do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, povzema spodnja preglednica (za dodatne podatke glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Medsebojna delovanja, ki povečujejo miopatijo in rabdomiolizo

Zdravilo	Priporočilo za predpisovanje
Močni zaviralci citokroma P450 3A4: itakonazol ketokonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci proteaze virusa HIV nefazodon	Kontraindicirani sočasno s simvastatinom.
gemfibrozil	Sočasno jemanje ni priporočljivo. Če je sočasno jemanje potrebno, ne smete preseči odmerka po 10 mg simvastatina na dan.
ciklosporin danazol fibrati (razen fenofibrata) niacin ( $\geq 1$ g na dan)	Odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan.
amiodaron verapamil	Odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
diltiazem	Odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg na dan.
fusidna kislina	Bolnike je potrebno skrbno spremljati. Razmisliti je potrebno o začasni prekinitvi zdravljenja s simvastatinom.
kolhicin	Priporoča se klinično in biološko spremljanje, še zlasti ob začetku kombiniranega zdravljenja.
sok grenivke	Bolniki naj ne pijejo soka grenivke med zdravljenjem s simvastatinom.

### Učinki drugih zdravil na simvastatin

#### *Medsebojna delovanja, v katerih sodeluje citokrom P450 3A4*

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečujejo tveganje za miopatijo in rhabdomiolizo tako, da povečujejo zaviralno aktivnost reduktaze HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Tovrstni zaviralci so itakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze virusa HIV in nefazodon. Sočasno jemanje itakonazola je povzročilo več kot 10-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini (aktivnemu beta-hidroksikislinskemu presnovku). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini.

Sočasno jemanje simvastatina z itakonazolom, ketokonazolom, zaviralci proteaze virusa HIV, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je torej kontraindicirano. Če je zdravljenje z itakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom nujno potrebno, simvastatin za čas zdravljenja odtegnite. Pri sočasnem predpisovanju simvastatina z nekaterimi manj močnimi zaviralci citokroma P450 3A4 – ciklosporinom, verapamilom in diltiazemom morate biti previdni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Ciklosporin*

Tveganje za miopatijo/rhabdomiolizo se pri sočasnem jemanju poveča, zlasti ob večjih odmerkih simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, odmerek simvastatina torej ne sme preseči 10 mg na dan. Čeprav mehanizma še niso v celoti pojasnili, ciklosporin povečuje površino pod krivuljo (area under curve – AUC) zaviralcev reduktaze HMG-CoA in torej AUC simvastatinske kisline, verjetno deloma zaradi zaviranja citokroma P450 3A4.

#### *Danazol*

Sočasno jemanje danazola z velikim odmerki simvastatina povečuje tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil povečuje AUC simvastatinske kisline za 1,9-krat, verjetno zaradi zaviranja poti glukuronizacije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Amiodaron, verapamil*

Sočasno jemanje amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki simvastatina povečuje tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). V klinični študiji, ki še poteka, miopatijo opažajo pri 6 % bolnikov, ki jemljejo po 80 mg simvastatina in amiodaron.

Analiza dostopnih kliničnih študij je pokazala, da pojavnost miopatije pri bolnikih, ki jemljejo po 40 ali 80 mg simvastatina in verapamil, znaša približno 1 %. V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje verapamila povzročilo 2,3-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno delno zaradi zaviranja citokroma P450 3A4. Odmerek simvastatina zato pri bolnikih, ki sočasno jemljejo amiodaron ali verapamil, ne sme preseči 20 mg na dan, razen če klinična korist lahko odtehta povečano tveganje za nastanek miopatije in rabdomiolize.

#### *Diltiazem*

Analiza dostopnih kliničnih študij je pokazala, da pojavnost miopatije pri bolnikih, ki jemljejo po 80 mg simvastatina in diltiazem, znaša 1 %. Pri bolnikih, ki so jemali po 40 mg simvastatina, sočasno jemanje diltiazema ni povečalo tveganja za miopatijo (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje diltiazema povzročilo 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno delno zaradi zaviranja citokroma P450 3A4. Odmerek simvastatina zato pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diltiazem, ne sme preseči 40 mg na dan, razen če klinična korist lahko odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

#### *Fusidna kislina*

Ob sočasni uporabi fusidne kisline in statinov, vključno s simvastatinom, se lahko poveča tveganje za miopatijo. V kombinaciji s simvastatinom so poročali o posameznih primerih rabdomiolize. Razmisлити je potrebno o začasni prekinitvi zdravljenja s simvastatinom. Če je kombinacija potrebna, je potrebno bolnike, ki prejemajo fusidno kislino in simvastatin, skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### *Kolhicin*

Sočasno zdravljenje s kolhicinom in simvastatinom lahko zveča tveganje za mišične neželene učinke, zlasti rabdomiolizo. Posledično se priporoča klinično in biološko spremljanje, še zlasti ob začetku zdravljenja.

#### *Sok grenivke*

Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4. Uživanje večjih količin soka grenivke (več kot 1 liter na dan) sočasno s simvastatinom je povečalo izpostavljenost simvastatinski kislini za 7-krat. Uživanje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je prav tako povzročilo 1,9-kratno povečanje. Med zdravljenjem s simvastatinom se morajo bolniki zato izogibati pitju soka grenivke.

#### Učinek simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin ne zavira citokroma P450 3A4, zato ne pričakujemo, da bi simvastatin vplival na koncentracije v plazmi tistih snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P450 3A4.

#### *Peroralni antikoagulant*

V dveh kliničnih študijah, eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je odmerek simvastatina po 20 do 40 mg/dan nekoliko povečal učinek zaviralcev vitamina K (kumarinskih antikoagulantov): protrombinski čas, izražen kot standardizirano mednarodno razmerje (INR), se je povečal od izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8 pri zdravih prostovoljcih oziroma iz 2,6 na 3,4

pri bolnikih. Poročali so o zelo redkih bolnikih s povečanjem INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, morate protrombinski čas določati pred uvedbo zdravljenja s simvastatinom in dovolj pogosto v začetnem delu zdravljenja, da se je mogoče prepričati o odsotnosti značilnih sprememb. Ko se protrombinski čas ustali, ga lahko spremljate v običajnih razmikih, priporočenih za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Ob spremembi odmerka simvastatina ali opustitvi zdravljenja morate ponoviti enak postopek. Zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### **Nosečnost**

Simvastatin je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Varnosti pri nosečnicah niso dokazovali. Nadzorovanih kliničnih preskušanj s simvastatinom pri nosečnicah niso izvedli. Obstajajo redka poročila o prirojenih napakah po znotrajmaternični izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. V prospektivni analizi približno 200 nosečnic, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene simvastatinu ali sorodnim zaviralcem reduktaze HMG-CoA, je bila pojavnost prirojenih napak primerljiva tisti pri splošnem prebivalstvu. Število nosečnosti je bilo statistično dovolj veliko, da so lahko izključili 2,5-kratno ali večje povečanje prirojenih napak v primerjavi z osnovno pojavnostjo.

Čeprav ni dokazov, da bi se pojavnost prirojenih napak pri otrocih bolnikov, ki jemljejo simvastatin ali sorodne zaviralce reduktaze HMG-CoA, razlikovala od tiste pri splošnem prebivalstvu, se lahko ob zdravljenju matere s simvastatinom pri plodu zmanjša vrednost mevalonata, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in odtegnitev zdravil za zmanjševanje lipidov med nosečnostjo običajno ne bi smela imeti velikega vpliva na dolgoročno tveganje zaradi primarne hiperholesterolemije. Simvastatina torej ne smete uporabljati pri bolnicah, ki so noseče, želijo zanositi ali menijo, da bi lahko bile noseče. Zdravljenje s simvastatinom morate začasno prekiniti za čas nosečnosti ali dokler ne ugotovite, da bolnica ni noseča (glejte poglavje 4.3).

##### **Dojenje**

Ni znano, ali se simvastatin ali njegovi presnovki izločajo z materinim mlekom. Ker se z materinim mlekom izloča veliko zdravil in zaradi možnosti resnih neželenih učinkov, naj bolnice, ki jemljejo simvastatin, ne dojijo (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. Bolniki morajo pri vožnji in upravljanju s stroji upoštevati, da so v postmarketinškem spremljanju v redkih primerih opazali omotičnost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti naštetih neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah oziroma med trženjem zdravila, so razvrščene glede na oceno stopnje pojavnosti v velikih, dolgoročnih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, vključno s študijama HPS pri 20.536 bolnikih in 4S pri 4444 bolnikih (glejte poglavje 5.1). V študiji HPS so beležili le resne neželene učinke, kot so mialgija in povečanje transaminaz v serumu ter CPK. V študiji 4S so spremljali vse neželene učinke, našteje v nadaljevanju. Če je bila v omenjenih preskušanjih pojavnost pri uporabi simvastatina enaka ali manjša kot pri placebo, in če obstajajo spontana poročila o podobnih dogodkih, za katere lahko upravičeno domnevamo, da so vzročno povezani, so neželeni učinki razvrščeni kot »redki«.

V študiji HPS (glejte poglavje 5.1) pri 20.536 bolnikih, ki so jemali po 40 mg simvastatina na dan (n = 10.269) ali placebo (n = 10.267) s srednjim trajanjem zdravljenja 5 let, je bila varnost 40 mg simvastatina primerljiva s placebom. Prav tako je bila primerljiva stopnja prekinitev zdravljenja zaradi



neželenih učinkov (4,8 % pri simvastatinu po 40 mg/dan v primerjavi s 5,1 % pri jemanju placeba). Pojavnost miopatije je pri bolnikih, ki so jemali po 40 mg simvastatina na dan, znašala < 0,1 %. Povečanje transaminaz (> 3-kratna zgornja normalna vrednost, potrjena s ponovljenimi meritvami) so opazili pri 0,21 % (n = 21) bolnikov, ki so jemali po 40 mg simvastatina na dan v primerjavi z 0,09 % (n = 9) bolnikov, ki so jemali placebo.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni kot zelo pogosti (> 1/10), pogosti ( $\geq$  1/100, < 1/10), občasni ( $\geq$  1/1.000, < 1/100), redki ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) oziroma ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### ***Bolezni krvi in limfatičnega sistema***

Redki: anemija.

### ***Psihiatrične motnje:***

Zelo redki: nespečnost.

### ***Bolezni živčevja***

Redki: glavobol, parestezija, omotičnost, periferna nevropatija.

Zelo redki: poslabšanje spomina.

### ***Bolezni prebavil***

Redki: zaprtje, bolečine v trebuhu, flatulenca, dispepsija, diareja, slabost, bruhanje, pankreatitis.

### ***Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov***

Redki: hepatitis/zlatenica.

Zelo redki: odpoved jeter.

### ***Bolezni kože in podkožja***

Redki: izpuščaji, srbenje, alopecija

### ***Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva***

Redki: miopatija, rabdomioliza (glejte poglavje 4.4), mialgija, mišični krči.

Zelo redki: okvara kit, ki se včasih zaplete z njihovim pretrganjem.

### ***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije***

Redki: astenija.

Pri redkih bolnikih so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval nekatere od naslednjih značilnosti: angioedem, lupusu podoben sindrom, rizomelični psevdopoliartritis, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenijo, eozinofilijo, povečanje sedimentacije, artritis in artralgijo, koprivnico, fotosenzitivnost, povišano telesno temperaturo, vazomotorne napade, dispnejo in splošno slabo počutje.

### ***Preiskave***

Redki: povečanje transaminaz v serumu (alaninaminotransferaze, aspartataminotransferaze,  $\gamma$ -glutamiltanspeptidaze) (glejte poglavje 4.4), povečanje alkalne fosfataze, povečanje CPK (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih statinih so poročali o naslednjih neželenih dogodkih: motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami, izguba spomina, motnje spolnosti, depresija in posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

### ***Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)***

V 48 tednov trajajoči raziskavi, v katero so bili vključeni otroci in mladostniki (dečki stopnje II in več po Tannerju in deklice vsaj eno leto po menarhi), stari od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko

hiperholesterolemijo (n = 175), sta bili varnost in učinkovitost skupine, zdravljene s simvastatinom, v splošnem podobni, kot pri skupini, ki je prejela placebo. Dolgoročni vpliv na telesno, intelektualno in spolno dozorovanje ni znan. Ustreznih podatkov o zdravljenju, daljšem od enega leta, ni (glejte poglavja 4.2, 4.4, in 5.1).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Do zdaj so poročali o posameznih primerih prevelikega odmerjanja, največji zaužiti odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifičnega zdravljenja po prevelikemu odmerjanju ni. Ob zaužitju prevelikega odmerka uvedite simptomatske in podporne ukrepe.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

##### **Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA, oznaka ATC: C10AA01**

Po peroralnem jemanju se simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira v ustrezno beta-hidroksikislinsko obliko, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA (reduktazo 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, kar je začetna in hitrost omejujoča stopnja v biosintezi holesterola.

Simvastatin dokazano zmanjšuje tako normalne kot povečane vrednosti holesterola v lipoproteinih majhne gostote (low density lipoprotein - LDL). Lipoproteini majhne gostote se tvorijo iz lipoproteinov zelo majhne gostote (very low density lipoprotein - VLDL) in se katabolizirajo predvsem preko receptorjev za LDL z veliko afiniteto. Mehanizem delovanja simvastatina, s katerim zmanjšuje lipoproteine majhne gostote, lahko zajema tako zmanjševanje koncentracije holesterola VLDL kot indukcijo receptorjev za LDL, kar privede do zmanjšanja tvorjenja in povečanja katabolizma holesterola LDL. Med zdravljenjem s simvastatinom se izrazito zmanjša tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno povečuje holesterol v lipoproteinih velike gostote (high density lipoprotein - HDL) in zmanjšuje trigliceride v plazmi. Posledično se zmanjšata razmerji med skupnim holesterolom in holesterolom HDL ter med holesterolom LDL in holesterolom HDL.

##### Bolniki z velikim tveganjem ali obstoječo ishemično boleznijo srca

V študiji HPS (Heart Protection Study) so ocenjevali učinek simvastatina pri 20.356 bolnikih (starih 40 do 80 let), s hiperlipidemijo ali brez nje, ki so imeli ishemično bolezen srca, druge okluzivne bolezni arterij ali sladkorno bolezen. V študiji s srednjim trajanjem zdravljenja 5 let je 10.269 bolnikov jemalo simvastatin po 40 mg na dan in 10.267 bolnikov placebo. Na izhodišču je 6793 bolnikov (33 %) imelo vrednost holesterola LDL pod 116 mg/dl, 5063 bolnikov (25 %) med 116 mg/dl in 135 mg/dl, medtem ko je bila pri 8680 bolnikih (42 %) večja kot 135 mg/dl.

Zdravljenje s 40 mg simvastatina na dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo tveganje za skupno umrljivost (1328 [12,9 %] pri bolnikih, ki so jemali simvastatin, v primerjavi s 1507 [14,7 %] pri onih, ki so jemali placebo;  $P = 0,0003$ ), zaradi 18 % zmanjšanja umrljivosti zaradi koronarnih bolezni (587 [5,7 %] v primerjavi s 707 [6,9 %];  $P = 0,0005$ ; zmanjšanje absolutnega tveganja 1,2 %). Zmanjšanje umrljivosti zaradi nežilnih vzrokov ni doseglo statistično pomembne vrednosti. Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za pojav hudih koronarnih dogodkov (skupna končna točka, ki sta jo tvorila miokardi infarkt brez smrtnega izida in ishemična bolezen srca) za 27 % ( $P < 0,0001$ ). Simvastatin je zmanjšal potrebo po revaskularizacijskih posegih na srcu (vključno s premostitvijo koronarne arterije ali perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) in perifernih ter revaskularizacijskih posegih na drugih mestih za 30 % ( $P < 0,0001$ ) oziroma 16 % ( $P = 0,006$ ). Tveganje za možgansko kap se je pri simvastatinu zmanjšalo za 25 % ( $P < 0,0001$ ), kar lahko pripišemo zmanjšanju ishemične možganske kapi za 30 % ( $P < 0,0001$ ). Poleg tega je v podskupini

bolnikov s sladkorno boleznijo zmanjšal tveganje makrožilnih zapletov, vključno s periferno revaskularizacijo (kirurškim posegom ali angioplastiko), amputacijami spodnjih okončin ali razjedami na nogah za 21 % ( $P = 0,0293$ ). Sorazmerno zmanjšanje deleža dogodkov je bilo podobno v vseh proučevanih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi brez ishemične bolezni srca, toda z možganskožilno ali periferno arterijsko boleznijo, pri moških in ženskah, mlajših ali starejših od 70 let na začetku študije, bolnikih s hipertenzijo ali normalnim krvnim tlakom in zlasti pri bolnikih, ki so imeli na začetku vrednost holesterola LDL pod 116 mg/dl (3,0 mmol/l).

V študiji 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) so učinek zdravljenja s simvastatinom na skupno umrljivost ocenjevali pri 4444 bolnikih z ishemično boleznijo srca in začetno vrednostjo skupnega holesterola 212 do 309 mg/dl (5,5 do 8,0 mmol/l) na izhodišču. V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so bolniki z angino pectoris ali predhodnim miokardnim infarktom poleg diete in standardnega zdravljenja jemali po 20 do 40 mg simvastatina na dan ( $n = 2221$ ) ali placebo ( $n = 2223$ ) v povprečju 5,4 leta. Simvastatin je zmanjšal tveganje za umrljivost za 30 % (zmanjšanje absolutnega tveganja za 3,3 %). Tveganje za umrljivost zaradi ishemične bolezni srca se je zmanjšalo za 42 % (zmanjšanje absolutnega tveganja za 3,5 %). Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za pojav večjih koronarnih dogodkov (ishemična bolezen srca in v bolnišnici potrjen nemi miokardni infarkt brez smrtnega izida) za 34 %. Poleg tega je simvastatin zmanjšal tveganje za možganskožilne dogodke s smrtnim izidom ali brez njega (možganska kap in prehodni ishemični napadi) za 28 %. Med skupinama ni bilo značilne razlike v umrljivosti zaradi vzrokov, ki niso bili srčnožilni.

#### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, kjer so primerjali učinkovitost in varnost simvastatina v odmerkih po 10, 20, 40 in 80 mg na dan pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je srednje zmanjšanje holesterola LDL znašalo 30, 38, 41 oziroma 47 %. V študijah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo je srednje zmanjšanje trigliceridov znašalo 28 % ob simvastatinu po 40 mg in 33 % ob simvastatinu po 80 mg (placebo: 2 %) ter srednje povečanje holesterola HDL 13 oziroma 16 % (placebo: 3 %).

#### Klinične raziskave pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let)

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi je 175 bolnikov (99 dečkov stopnje II in več po Tannerju in 76 deklic vsaj eno leto po menarhi), starih od 10 do 17 let (srednja starost 14,1 leta), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (heFH) naključno prejemale simvastatin ali placebo 24 tednov (osnovna raziskava). Za vključitev v raziskavo je bila potrebna koncentracija LDL-C med 160 in 400 mg/dL in vsaj en starš s koncentracijo LDL-C  $>189$  mg/dL. Odmerjanje simvastatina (enkrat dnevno zvečer) je bilo sledeče: 10 mg prvih 8 tednov, 20 mg naslednjih 8 tednov in nato 40 mg. V 24 tedenskem podaljšku raziskave se je 144 bolnikov odločilo, da bo nadaljevalo zdravljenje, pri čemer so prejemale 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je statistično pomembno zmanjšal plazemske koncentracije LDL-C, TG in Apo B. Rezultati iz podaljška raziskave so bili po 48 tednih primerljivi z rezultati osnovne raziskave. Po 24 tednih zdravljenja je bila srednja dosežena koncentracija LDL-C pri bolnikih, ki so prejemale 40 mg simvastatina, 124,9 mg/dL (razpon: 64,0-289,0 mg/dL), v primerjavi z 207,8 mg/dL (razpon: 128,0-334,0 mg/dL) v skupini, ki je prejemale placebo.

Po 24 tednih zdravljenja (z odmerki, ki so naraščali z 10 na 20 in nato do 40 mg dnevno vsakih 8 tednov), je simvastatin zmanjšal srednjo koncentracijo LDL-C za 36,8 % (placebo: 1,1 % zvečanje glede na začetne vrednosti), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %) in mediano koncentracij TG za 7,9 % (placebo: 3,2 %). Hkrati je zvečal srednjo koncentracijo HDL-C za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgoročni vpliv simvastatina na srčnožilne dogodke pri otrocih s heFH ni znan.

Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 40 mg dnevno, pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso proučevali. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja s simvastatinom pri otrocih pri zmanjševanju obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni potrjena.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktiven lakton, ki se *in vivo* hitro hidrolizira v ustrezno beta-hidroksikislino, močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka predvsem v jetrih, hidroliza v plazmi je pri ljudeh zelo počasna.

Farmakokinetične lastnosti so bile ocenjene pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov pri otrocih in mladostnikih ni na voljo.

### Absorpcija

Simvastatin se pri ljudeh dobro absorbira in se obsežno presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Presnova v jetrih je odvisna od jetrnega krvnega pretoka. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Uporabnost betahidroksikislina v sistemskem krvnem obtoku po peroralnem jemanju simvastatina je znašala manj kot 5 % odmerka.

Največjo koncentracijo v plazmi aktivni zaviralci dosežejo v približno 1 do 2 urah po jemanju simvastatina. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enkratnega in večkratnega odmerjanja simvastatina je pokazala, da se po večkratnem odmerjanju zdravilo ne kopiči.

### Porazdelitev

Vezava na beljakovine za simvastatin in njegov aktivni presnovek znaša > 95 %.

### Odstranjevanje iz telesa

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Poglavitni presnovki simvastatina v plazmi pri ljudeh so betahidroksikislina in štiri drugi aktivni presnovki. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega simvastatina pri ljudeh se je 13 % radioaktivnosti izločilo z urinom in 60 % z blatom v 96 urah. Delež v blatu predstavlja absorbirane ekvivalente zdravila, ki se izločijo z žolčem, kot tudi neabsorbirano zdravilo. Po intravenski injekciji betahidroksikislinskega presnovka je bila njegova razpolovna doba v povprečju 1,9 ure. Le 0,3 % intravenskega odmerka se je povprečno izločilo z urinom v obliki zaviralcev.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po običajnih študijah farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala na živalih ni drugega tveganja za bolnike, kakor tistega, ki izhaja iz farmakološkega mehanizma. V največjih odmerkih, ki so jih prenašale podgane in zajci, simvastatin ni povzročal okvar ploda niti ni vplival na plodnost, reproduktivno funkcijo ali razvoj novorojenih potomcev.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

predgelirani koruzni škrob

butilhidroksianizol (E320)  
magnezijev stearat  
askorbinska kislina  
citronska kislina monohidrat

*Filmska obloga:*

Hipromeloza (E464)  
laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
triacetin  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10, 20, 28, 30, 50, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet v belih neprosojnih pretisnih omotih iz polivinilklorida, polietilena, polivinilidenklorida in aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nizozemska

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

5363-I-204/11 za 10 mg, 28 tbl.  
5363-I-205/11 za 10 mg, 30 tbl.  
5363-I-206/11 za 10 mg, 100 tbl.

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

12.08.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.06.2010