

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Actalipid 80 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta Actalipid 80 mg vsebuje 80 mg simvastatina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 525,84 mg laktoza monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Actalipid 80 mg je filmsko obložena tableta temno rožnate barve, podolgovate oblike, na eni strani zarezana in vsebuje 80 mg simvastatina.

Tableto je mogoče razdeliti na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hiperholesterolemija

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

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije kot dodatek dieti in drugim načinom zdravljenja za zniževanje lipidov (npr. aferezi LDL), ali če takšni načini zdravljenja niso primerni.

##### Kardiovaskularna preventiva

Zmanjšanje kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti pri bolnikih z manifestno aterosklerotično kardiovaskularno boleznijo ali sladkorno boleznijo z normalno ali zvišano koncentracijo holesterola, kot dodatek h korekciji drugih dejavnikov tveganja in drugemu kardioprotektivnemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Razpon odmerkov je od 5 do 80 mg na dan peroralno v enem odmerku zvečer. Če je odmerek treba prilagoditi, 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 je treba predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora upoštevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom. Običajen 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 %), je mogoče začeti zdraviti z 20 do 40 mg na dan v enem odmerku zvečer. Če je odmerek treba prilagoditi, je to treba narediti, kot je opisano zgoraj.

### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Glede na rezultate nadzorovane klinične študije je priporočeni začetni odmerek simvastatina 40 mg na dan zvečer. Simvastatin je treba pri teh bolnikih uporabiti kot dodatek drugim zdravljenjem za zniževanje lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšna zdravljenja niso na voljo.

### Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Za bolnike z velikim tveganjem koronarne bolezni srca (KBS, s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajen odmerek simvastatina od 20 do 40 mg na dan v enem odmerku zvečer. Zdravljenje z zdravili je mogoče uvesti hkrati z dieto in telesno dejavnostjo. Če je odmerek treba prilagoditi, je to treba narediti, kot je opisano zgoraj.

### Sočasno zdravljenje

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 okvaro ledvic

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba natančno pretehtati odmerke nad 10 mg na dan; če so potrebni, jih je treba uvesti previdno.

### Odmerjanje pri starejših bolnikih

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

### Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starost 10-17 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 družinsko 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.

Priporočeno odmerjanje 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). Odmerke je treba prilagajati v najmanj 4 tedenskih intervalih.

Izkušeni s simvastatinom pri otrocih pred puberteto je malo.

*S tabletami simvastatina 80 mg je mogoče jemati odmerka 80 mg in 40 mg (= pol tablete). Za jemanje manjših odmerkov so na voljo tablete s 5, 10 in 20 mg.*

### **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 in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (zdravilnih učinkovin, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) (npr. itraconazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz HIV (npr. nelfinavir), boceprevirja, telaprevirja, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Sočasna uporaba z gemfibrozilom, ciklosporinom ali danazolom (glejte poglavji 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) nad desetkratno zgornjo normalno mejo (ZNM). Miopatija se včasih pojavi kot rabdomioliza, z akutno odpovedjo ledvic zaradi mioglobinurije ali brez nje; 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 povezano z odmerkom. Po podatkih v bazi kliničnih preskušanj o 41.413 bolnikih, ki so prejeli simvastatin, je bila pri 24.747 bolnikih (približno 60 %), vključenih v raziskavo, ki so jih povprečno spremljali vsaj 4 leta, incidenca miopatije pri uporabi 20 mg na dan 0,03 %, pri 40 mg na dan 0,08 % in pri 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 podobnim učinkom na znižanje holesterola LDL. Zato naj bi 80-mg odmerek simvastatina uporabljali le pri bolnikih 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) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, ker to lahko oteži interpretacijo rezultata. 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, ali katerim odmerek simvastatina povečujemo, je treba opozoriti na tveganje za miopatijo. Naročiti jim je treba, naj nemudoma sporočijo, če se jim pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali njihova šibkost.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo nagnjenost k rabdomiolizi. Za določitev referenčne izhodiščne vrednosti CK je treba raven CK izmeriti pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- Starejši (starost > 65 let)
- Ženski spol
- Okvara ledvic
- Nenadzorovan hipotiroidizem
- Osebna ali družinska anamneza prirojениh bolezni mišic
- Anamneza toksičnih učinkov na mišice med predhodno uporabo statina ali fibrata
- Zloraba alkohola.

V takšnih okoliščinah je treba z zdravljenjem povezano tveganje pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično nadziranje. Če je bolnik kdaj prej imel obolenje mišic med zdravljenjem s fibratom ali statinom, se sme kakšno drugo zdravilo iz te skupine uvesti le zelo previdno. Če je izhodiščna raven CK zelo visoka (> 5-kratna ZNM), se zdravljenja ne sme uvesti.

#### Med zdravljenjem

Če se med zdravljenjem s statinom pojavijo bolečine v mišicah, šibkost mišic ali mišični krči, je treba izmeriti CK. Če se izkaže, da so te vrednosti v odsotnosti naporne telesne dejavnosti bistveno zvišane (> 5-kratna ZNM), je treba 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 ZNM. Če iz kakršnegakoli drugega razloga obstaja sum na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se CK vrne na normalno vrednost, je mogoče ponovno uvesti isti statin ali uvesti kakšen drug statin v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.

Pri bolnikih, ki so jim odmerek povečali na 80 mg, so zabeležili večjo pogostnost 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 v primeru nenadnega pojava večje bolezni ali stanja, ki zahteva kirurški poseg.

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. itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, 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 se poveča ob sočasni uporabi 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).

Glede na delovanje zaviralcev CYP3A, je posledično kontraindicirana sočasna uporaba simvastatina z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavirom), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom (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, je treba uporabo simvastatina med takšnim zdravljenjem prekiniti (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Poleg tega je potrebna previdnost med sočasno uporabo simvastatina z določenimi drugimi, manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Pitje grenivkega soka med jemanjem simvastatina ni priporočljivo.

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

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

Simvastatina in fusidne kisline se sočasno ne sme uporabljati. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rhabdomiolize (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.

Sočasni uporabi simvastatina v odmerkih nad 20 mg na dan hkrati z amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ali diltiazmom 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 ( $\geq 1$  g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rhabdomioliza; 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 ( $\geq 1$  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 preživetvene študije kliničnih izidov je neodvisni odbor za spremljanje varnosti, pri kitajskih bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina in nikotinsko kislino/laropirant 2000 mg/40 mg, ugotovil višjo incidenco miopatije, od pričakovane. Zato je pri zdravljenju kitajskih bolnikov, ki jemljejo simvastatin (zlasti pri odmerkih 40 mg ali več) potrebna previdnost, če je uporabljen z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin. Ker je tveganje za miopatijo s statini povezano z odmerkom, pri kitajskih bolnikih ni priporočljivo uporabljati 80 mg simvastatina z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin. Ni znano, ali je tveganje za miopatijo večje tudi pri drugih azijskih bolnikih, zdravljenih s simvastatinom sočasno z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin.

### Učinki na jetra

V kliničnih študijah se je pri majhnem številu odraslih bolnikov, ki so prejeli simvastatin, pojavilo trajno zvišanje (na  $> 3$ -kratno ZNM) ravni serumskih transaminaz. Ko so uporabo simvastatina pri teh bolnikih prekinili ali opustili, so se ravni transaminaz po navadi počasi vrstile 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) v prvem letu zdravljenja. Bolnikom, ki se jim vrednosti serumskih transaminaz zvišajo, je treba nameniti posebno pozornost: pri takšnih bolnikih je treba 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 – je treba zdravljenje s simvastatinom prekiniti. Zavedati se je treba, da lahko ALT prihaja iz mišic, zato lahko zvišanje ALT skupaj s CK kaže na 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 je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola.

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

### Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8), zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju. Znaki bolezni lahko vključujejo dispneo, 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.

### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni v prihodnosti, povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni 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/m<sup>2</sup>, zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba klinično in biokemično kontrolirati v skladu z nacionalnimi smernicami.

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

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih, starih od 10 do 17 let s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo so ocenjevali v nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraščajočih dečkih s stopnjo II ali več po Tannerju in deklice, 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 nadzorovani študiji niso ugotovili zaznavnih učinkov na rast ali spolno dozorevanje odraščajočih deklic in dečkov; prav tako pri deklicah niso ugotovili nobenega učinka na dolžino menstruacijskega ciklusa (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Odraščajočim deklicam je treba svetovati glede izbire ustrezne kontracepcije med zdravljenjem s simvastatinom (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, mlajših od 18 let, učinkovitost in varnost za obdobja zdravljenja daljša od 48 tednov nista raziskani, zato dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje niso znani. Simvastatin ni raziskan pri bolnikih, mlajših od 10 let niti pri otrocih pred puberteto in dekletih pred menarho.

### Pomožna snov

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

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

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

##### Farmakodinamično medsebojno delovanje

*Medsebojno delovanje z zdravili za zniževanje lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo v monoterapiji*

Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je povečano 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 posameznih tveganj z vsakim od teh dveh zdravil v monoterapiji. Za druge fibrate ni na voljo dovolj farmakovigilančnih in farmakokinetičnih podatkov. Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  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**

<b>Zdravila, ki medsebojno delujejo</b>	<b>Priporočila za predpisovanje</b>
Močni zaviralci CYP3A4, npr. Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Uporaba s simvastatinom je kontraindicirana
Drugi fibrati (razen fenofibrata)	Ne sme se prekoračiti odmerka 10 mg simvastatina dnevno.
Fusidna kislina	S simvastatinom ne priporočamo
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Ne sme se prekoračiti odmerka 20 mg simvastatina dnevno.
Grenivkin sok	Med jemanjem simvastatina se je treba izogibati grenivkinemu soku.

*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 med zdravljenjem s simvastatinom večajo raven inhibicije reduktaze HMG-CoA v plazmi. Med takšnimi zaviralci so itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir in nefazodon. Sočasna uporaba itrakonazola je več kot 10-krat povečala izpostavljenost simvastatinski kislini (aktivni presnovek betahidroksi kisline. Telitromicin je 11-krat povečal izpostavljenost simvastatinski kislini.

Kombinacija z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaz HIV (npr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, 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 uporabo simvastatina med takšnim zdravljenjem prekiniti (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Previdnost je potrebna v primeru uporabe simvastatina v kombinaciji z nekaterimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ali diltiazemom (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*

Sočasna uporaba ciklosporina s simvastatinom poveča tveganje za miopatijo oz. rabdomiolizo, zato je uporaba ciklosporina kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Dokazano je, da ciklosporin poveča AUC zaviralcev reduktaze HMG CoA; mehanizem tega ni povsem jasen. Povečanje AUC simvastatinske kisline je domnevno delno zaradi zaviranja 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 simvastatinske kisline za 1,9-krat, morda zaradi zavrtja glukuronidacijske poti (glejte poglavji 4.2 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 rabdomiolize (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so miopatijo ugotovili pri 6 % bolnikov, ki so prejeli 80 mg simvastatina in amiodaron. Zato odmerek simvastatina pri bolnikih, ki dobivajo sočasno zdravljenje z amiodaromom, ne sme presegati 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 simvastatinski kislini, domnevno delno zaradi zaviranja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

- *Diltiazem*

Sočasna uporaba diltiazema in 80 mg simvastatina poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba diltiazema 2,7-krat povečala izpostavljenost simvastatinski kislini, domnevno zaradi zaviranja 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 simvastatinski 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.

### *Niacin (nikotinska kislina)*

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  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 simvastatinske kisline ter  $C_{\max}$  plazemske koncentracije simvastatinske kisline.

### *Grenivkin sok*

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

### *Kolhicin*

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

### *Rifampicin*

Rifampicin je močan induktor P450 3A4. Zato lahko pri bolnikih, ki dolgotrajno prejemajo rifampicin (npr. za zdravljenje tuberkuloze), pride do izgube učinkovitosti simvastatina. V farmakokinetični raziskavi pri normalnih prostovoljcih se je površina pod krivuljo plazemske 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 antikoagulant*

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 zdravih prostovoljcev se je protrombinski čas, naveden kot internacionalno normalizirano razmerje (INR), podaljšal iz izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8, v študiji bolnikov pa z 2,6 na 3,4. Opisani so zelo redki primeri povečanja INR. Bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba izmeriti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja s simvastatinom, nato pa ga med začetnim obdobjem zdravljenja kontrolirati dovolj pogosto, da je mogoče izključiti pomembno spremembo protrombinskega časa. Ko je protrombinski čas potrjeno stabilen, je mogoče protrombinski čas kontrolirati v intervalih, ki so običajni za bolnike, zdravljeni s kumarinskimi antikoagulantami. V primeru spremembe odmerka simvastatina ali prekinitve zdravljenja z njim je treba 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. Nadzorovanih kliničnih preskušanj 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 prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kronični proces, zato praviloma velja, da naj prekinitev zdravljenja za zniževanje lipidov med nosečnostjo ne bi pomembno vplivala 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 treba prekiniti med nosečnostjo oz. dokler se ne izkaže, da ženska ni noseča (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### *Dojenje*

Ni znano, ali se simvastatin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Ker se številna zdravila izločajo v materino mleko in ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov, ženske med jemanjem simvastatina ne smejo dojiti (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 je bila v postmarketinškem obdobju v redkih primerih opisana omotica.

### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti naslednjih neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi študijami in/ali postmarketinško uporabo, so razvrščene glede na incidenco v velikih, dolgotrajnih s placebom nadzorovanih 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".

Študija HPS (glejte poglavje 5.1) je zajela 20.536 bolnikov, ki so prejeli 40 mg simvastatina na dan ( $n = 10.269$ ) ali 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 bolnikih, zdravljenih s 40 mg simvastatina, in 5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). 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 prejeli 40 mg simvastatina, in pri 0,09 % ( $n = 9$ ) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene kot sledi: 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:* zaprtost, bolečine v trebuhu, flatulenca, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pankreatitis

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Redki:* hepatitis/zlatenica

*Zelo redki:* odpoved jeter s smrtnim izidom ali brez

#### Bolezni kože in podkožja:

*Redki:* izpuščaji, 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

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

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

#### Motnje reprodukcije

*Ni znano:* erektilna disfunkcija

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

*Redki:* astenija

Redko so poročali o navideznem sindromu preobčutljivosti, ki je bil povezan s pojavom nekaterih od navedenih značilnosti: angioedem, lupusu podobni sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, zvišano SR, artritis in artralgijsko, urtikarijo, fotosenzibilnost, zvišano telesno temperaturo, zardevanje, dispnejo in splošno slabo počutje.

#### Preiskave:

*Redki:* zvišanje serumskih transaminaz (alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze,  $\gamma$ -glutamil-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/m<sup>2</sup>, zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

#### Otroci in mladostniki (starost 10-17 let)

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 dedno hiperholesterolemijo (n = 175) je pokazala, da sta varnostni profil 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](mailto: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 splošne 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 do ustrezne aktivne betahidroksi kisline. Ta močno zavira reduktazo HMG-CoA (reduktazo 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, zgodnjo stopnjo v biosintezi holesterola, ki omejuje hitrost njegovega nastajanja.

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, lahko vključuje oboje – tako znižanje koncentracije holesterola VLDL kot indukcijo receptorjev za LDL – kar zmanjša nastajanje holesterola LDL in poveča njegovo razgradnjo. Med zdravljenjem s simvastatinom se bistveno zmanjša tudi koncentracija apolipoproteina 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 koronarne bolezni srca (KBS) ali obstoječa koronarna bolezen srca

V študiji HPS (*Heart Protection Study*) so učinke zdravljenja 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 sladkorno bolezen. V tej študiji je v obdobju povprečno 5 let 10.269

bolnikov prejelo 40 mg simvastatina na dan, 10.267 bolnikov pa placebo. 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 umrljivosti zaradi 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 umrljivosti zaradi nevaskularnih razlogov ni doseglo statistične značilnosti. Simvastatin je tudi za 27 % ( $p < 0,0001$ ) zmanjšal tveganje za hude koronarne dogodke (sestavljena končna točka je obsegala miokardni infarkt brez smrtnega izida in smrt zaradi KBS). Simvastatin je zmanjšal potrebo po revaskularizacijskih posegih na srcu (vključno s premostitveno operacijo koronarnih arterij ali perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ( $p < 0,0001$ ) in po revaskularizacijskih posegih na perifernem ožilju in drugih mestih, razen na srcu za 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatin je zmanjšal tveganje možganske kapi za 25 % ( $p < 0,0001$ ); to je mogoče pripisati 30 % zmanjšanju ishemične možganske kapi ( $p < 0,0001$ ). Poleg tega je simvastatin v podskupini sladkornih bolnikov zmanjšal tveganje za razvoj makrovaskularnih zapletov, vključno z revaskularizacijskimi posegi na perifernem ožilju (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, temveč cerebrovaskularno bolezen ali periferno arterijsko bolezen, moškimi in ženskami, starih manj ali več kot 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 začetno vrednostjo holesterola 5,5–8,0 mmol/l (212–309 mg/dl). V tej multicentrični randomizirani dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so bolnike z angino pectoris ali predhodnim miokardnim infarktom (MI) v povprečju 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 smrti 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, tihi MI brez smrtnega izida). Poleg tega je simvastatin statistično značilno zmanjšal tveganje cerebrovaskularnih dogodkov s smrtnim izidom in brez njega (možgansko kap in tranzitorne ishemične atake) za 28 %. Nekardiovaskularna umrljivost se med skupinami ni statistično značilno razlikovala.

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 (v povprečju spremljanje 6,7 leta) na hude žilne dogodke (opredeljeni so bili kot koronarna bolezen s smrtnim izidom, miokardni infarkt brez smrtnega izida, revaskularizacijski posegi na srcu, možganska kap s smrtnim izidom ali brez njega, ali revaskularizacijski poseg na perifernem ožilju) 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 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 28 % oz. 33 % znižanje trigliceridov (placebo: 2 %) ter povprečno 13 % oz. 16 % zvišanje holesterola HDL (placebo: 3 %).

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

V dvojni slepi, s placebom nadzorovani študiji, je bilo 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 dedno hiperholesterolemijo (heFH). Bolniki so 24 tednov (osnovna študija) prejeli ali simvastatin ali placebo. Pogoj za vključitev v študijo je bila 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 v nadaljevanju. 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), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), srednjo koncentracijo trigliceridov za 7,9 % (placebo: 3,2 %) in povečal povprečno koncentracijo HDL za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgotrajne koristi zdravljenja s simvastatinom na kardiovaskularne dogodke pri otrocih s heFH niso znane. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 40 mg na dan, pri otrocih s heterozigotno dedno hiperholesterolemijo ni znana. Dolgotrajna učinkovitost zdravljenja s simvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni ugotovljena.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Simvastatin je neaktiven lakton; *in vivo* zlahka hidrolizira v ustrezno betahidroksi kislino, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA. Hidroliza poteka predvsem v jetrih; hitrost hidrolize v človeški plazmi je zelo majhna.

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 podvržen izdatni ekstrakciji prvega prehoda v jetrih. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od krvnega pretoka skozi jetra. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Razpoložljivost betahidroksi kisline v sistemskem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina predstavlja manj kot 5 % odmerka. Največja 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 se zdravilo po večkratnem odmerjanju ne kopiči.

### *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 betahidroksi kislina in štirje 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 betahidroksi kislinskega presnovka je bil njegov povprečni razpolovni čas 1,9 ure. V povprečju se je le 0,3 % intravenskega odmerka izločilo v urinu v obliki zaviralcev.

#### 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 odmerkih, ki so jih podgane in kunci prenašali, simvastatin ni povzročil deformacij ploda, 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) škrob 1500  
butilhidroksianizol (E320)  
askorbinska kislina (E300)  
brezvodna citronska kislina (E330)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
smukec (E553b)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Obloga tablete:

hipromeloza (E464)  
rdeči 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

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

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

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

Pretisni omot(i) iz PVC/PVDC/aluminija.  
Velikosti pakiranja: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98, 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

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

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

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

H/08/01929/001-010

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

Datum prve odobritve: 09.01.2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 23.11.2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.06.2015