

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Vasilip 10 mg filmsko obložene tablete
Vasilip 20 mg filmsko obložene tablete
Vasilip 40 mg filmsko obložene tablete
Vasilip 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg, 20 mg, 40 mg ali 80 mg simvastatina.

Pomožna snov:

	10 mg filmsko obložene tablete	20 mg filmsko obložene tablete	40 mg filmsko obložene tablete	80 mg filmsko obložene tablete
laktoza (v 1 tableti)	64,53 mg	129,05 mg	258,11 mg	516,22 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete po 10 mg: okrogle, rahlo izbočene, bele barve.

Tablete po 20 mg: okrogle, rahlo izbočene, bele barve.

Tablete po 40 mg: okrogle, rahlo izbočene, bele barve, z razdelilno črto na eni strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Tablete po 80 mg: ovalne, rahlo izbočene, bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodatek k dieti, kadar zgolj z dieto in drugimi nefarmakološkimi ukrepi (npr. s telesno vadbo, zmanjšanjem telesne mase) ne dosežemo zadovoljivega učinka.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, kot dodatek k dieti in drugim ukrepom za zmanjševanje količine lipidov (npr. pri LDL-aferezi) ali če takšni ukrepi niso ustrezni.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Zmanjševanje umrljivosti in obolevnosti za srčno-žilnimi boleznimi pri bolnikih s klinično izraženo aterosklerozno srčno-žilno boleznijo ali sladkorno boleznijo z normalno ali povečano količino holesterola, kot dodatek k ukrepom za zmanjševanje možnosti nastanka srčno-žilne bolezni zaradi drugih dejavnikov tveganja in kot dodatek pri drugih oblikah zdravljenja srčno-žilnih bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Priporočeni dnevni odmerek je od 5 mg do 80 mg v enem, večernem odmerku. Če je potrebno, odmerek prilagodimo vendar ne prej kot po štirih tednih zdravljenja. Največji dnevni odmerek je 80 mg. Priporočamo ga le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za nastanek srčno-žilnih zapletov.

Hiperholesterolemija

Bolniku je treba predpisati standardno dieto za zmanjševanje količine holesterola, ki se je mora držati med zdravljenjem s simvastatinom. Običajni začetni odmerek je od 10 mg do 20 mg na dan v enem, večernem odmerku. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno znatno zmanjšanje količine holesterola LDL (za več kot 45 %), lahko začnemo z 20 mg do 40 mg na dan v enem, večernem odmerku. Po potrebi lahko odmerek prilagodimo, kot je opisano zgoraj.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na podlagi rezultatov nadzorovane klinične študije je priporočeni dnevni odmerek 40 mg v enem, večernem odmerku ali 80 mg na dan v treh dnevni odmerkih: 20 mg zjutraj, 20 mg opoldne in 40 mg zvečer. Pri teh bolnikih je jemanje simvastatina dodaten ukrep poleg drugih ukrepov za zmanjševanje količine lipidov (npr. LDL-afereze), oziroma če drugačno zdravljenje ni na voljo.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Običajni dnevni odmerek je od 20 mg do 40 mg v enem, večernem odmerku za bolnike z velikim tveganjem za nastanek koronarne srčne bolezni (KSB) s hiperlipidemijo ali brez nje. Z zdravljenjem lahko začnemo hkrati z dieto in telesno vadbo. Po potrebi lahko odmerek prilagajamo, kot je opisano zgoraj.

Sočasno zdravljenje

Simvastatin je učinkovit sam in v kombinaciji z adsorbenti žolčnih kislin (kot staolestiramin inolestipol). Odmerke zdravila je treba jemati več kot dve uri pred zaužitjem adsorbenta žolčnih kislin ali pa več kot štiri ure po njem. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo simvastatin ter ciklosporin, danazol, gemfibrozil ali druge fibrate (razen fenofibrata), dnevni odmerek simvastatina ne sme presegati 10 mg. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo simvastatin ter amiodaron ali verapamil, dnevni odmerek simvastatina ne sme presegati 20 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Odmerjanje pri oslABLjenem ledvičnem delovanju

Pri bolnikih z zmerno oslABLjenim ledvičnim delovanjem odmerkov ni treba spreminjati. Pri bolnikih z napredujočim oslABLjenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) moramo jemanje odmerkov, večjih od 10 mg na dan, skrbno pretehtati, in če presodimo, da so potrebni, moramo biti pri predpisovanju previdni.

Uporaba pri starejših bolnikih

Odmerkov ni treba prilagajati.

Uporaba pri otrocih

Varnost in učinkovitost jemanja pri otrocih še nista ugotovljeni, zato otrokom simvastatina ne priporočamo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za simvastatin ali katerokoli pomožno snov
- Aktivne jetrne bolezni ali nepojasnjene, trajno povečane vrednosti serumskih transaminaz
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Sočasno jemanje močnih zaviralcev citokroma P450 3A4 (CYP 3A4): npr. itrakonazola, ketokonazola, zaviralcev proteaze HIV, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija in rabdomioliza

Podobno kot preostali zaviralci reduktaze HMG CoA tudi simvastatin občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot mišična bolečina, občutljivost ali šibkost mišic in povečana aktivnost kreatin kinaze na več kot 10-krat večjo vrednost od največje normalne vrednosti. Miopatija se včasih izraža v obliki

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

rabdomiolize z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje in v zelo redkih primerih lahko nastopi smrt. Tveganje za nastanek miopatije se poveča pri veliki zaviralni aktivnosti reduktaze HMG CoA v plazmi.

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze, je tveganje za miopatijo in rabdomiolizo povezano z odmerkom. Po podatkih iz kliničnih preizkušanj, v katerih se je 41.050 bolnikov zdravilo s simvastatinom, med njimi 24.747 (približno 60 %) vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije pri odmerku 20 mg na dan približno 0,02 %, pri odmerku 40 mg na dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg na dan pa približno 0,53 %. V teh preizkušnjih so bolnike skrbno spremljali, nekatera zdravila, ki bi lahko vstopala v interakcije, pa so izključili.

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze ne smemo meriti po naporni telesni vadbi ali če je možen katerikoli drug vzrok povečanja njene aktivnosti, ker bi to otežilo preiskavo. Če so vrednosti kreatin kinaze na začetku zdravljenja močno povečane (večje od petkratne zgornje normalne vrednosti), jo je treba ponovno izmeriti čez pet do sedem dni, da dobimo potrditve rezultatov.

Pred zdravljenjem

Vsakega bolnika, ki se začneja zdraviti s simvastatinom ali mu povečujemo odmerek zdravila, moramo seznaniti s tveganjem za nastanek miopatije in ga opozoriti, naj nemudoma pove za vsako nepojasnjeno mišično bolečino, občutljivost ali šibkost mišic.

Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo moramo biti posebej previdni. Da lahko določimo referenčne izhodiščne vrednosti, je treba aktivnost kreatin kinaze izmeriti pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- pri starejših bolnikih (več kot 70 let),
- pri ledvični okvari,
- pri nenadzorovanem hipotiroidizmu,
- pri osebni ali družinski anamnezi dednih mišičnih bolezni,
- pri predhodni mišični okvari po jemanju statinov ali fibratov,
- pri zlorabi alkohola.

Pri takih bolnikih moramo pretehtati, kolikšno je tveganje in kolikšna morebitna korist zdravljenja, priporočljivo pa jih je tudi klinično nadzorovati. Če je bolnik že imel miopatijo zaradi fibrata ali statina, moramo biti previdni pri uvajanju drugega zdravila iz iste skupine. Če je količina kreatin kinaze zelo povečana (večja od petkratne zgornje normalne vrednosti), zdravila ne smemo predpisati.

Med zdravljenjem

Če se med zdravljenjem s statinom pojavijo mišična bolečina, šibkost ali krči v mišicah, je treba izmeriti aktivnost kreatin kinaze. Če je zelo povečana (večja od petkratne zgornje normalne vrednosti), bolnik pa ni imel večjih telesnih naporov, je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in moteči, presodimo, ali naj zdravljenje prekinemo, čeprav so vrednosti kreatin kinaze manjše od petkratne zgornje normalne vrednosti. Če sumimo, da gre za miopatijo, je treba ne glede na vzrok zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se vrednosti kreatin kinaze normalizirajo, lahko ponovno uvedemo enako zdravilo ali pa zdravilo iz iste skupine v najmanjšem klinično učinkovitem odmerku in ob skrbnem nadzoru.

Zdravljenje s simvastatinom moramo začasno prekiniti nekaj dni pred večjimi načrtovanimi operativnimi posegi ali pri drugih večjih zdravniških posegih ter ob vsaki hujši akutni bolezni.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, nastalo zaradi medsebojnega delovanja zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)

Tveganje za nastanek miopatije in rabdomiolize se zelo poveča, če bolnik sočasno jemlje simvastatin in močne zaviralce CYP 3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralce proteaze HIV, nefazodon), gemfibrozil, danazol ali ciklosporin (glejte poglavje 4.2). Tveganje za nastanek miopatije in rabdomiolize se poveča tudi, če bolnik sočasno jemlje druge fibrate ali če sočasno z večjimi odmerki simvastatina jemlje amiodaron ali verapamil (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje se nekoliko poveča tudi pri sočasnem jemanju diltiazema in večjimi odmerki simvastatina (80 mg). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem uporabi fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5).

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Jemanje simvastatina hkrati z itraconazolom, ketokonazolom, zaviralci proteaze HIV, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je torej kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če je zdravljenje z naštetimi zaviralci CYP 3A4 neizogibno, mora bolnik začasno prenehati jemati simvastatin. Previdni moramo biti tudi pri sočasnem jemanju simvastatina in nekaterih drugih šibkejših zaviralcev CYP 3A4: ciklosporina, verapamila in diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Med jemanjem simvastatina se mora bolnik izogibati pitju grenivkega soka.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, danazol ali gemfibrozil, dnevni odmerek simvastatina ne sme presegati 10 mg. Sočasnemu jemanju simvastatina in gemfibrozila se moramo izogibati, razen če je verjetno, da bo korist večja od tveganja. Koristi in tveganja, ki jih prinaša sočasno zdravljenje s kombinacijo 10 mg simvastatina na dan in drugih fibratov (z izjemo fenofibrata), ciklosporina ali danazola, je treba skrbno pretehtati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pri sočasnem predpisovanju fenofibrata in simvastatina moramo biti previdni. Obe zdravili lahko povzročita miopatijo, že če ju jemljemo kot monoterapijo.

Pri predpisovanju fenofibrata ali niacina (v odmerku 1 g na dan ali več) s simvastatinom je potrebna previdnost, saj lahko ti zdravili povzročita miopatijo tudi pri samostojni uporabi.

Izogibati se moramo sočasnemu jemanju simvastatina v odmerkih, večjih od 20 mg na dan, in amiodarona ali verapamila, razen če je verjetno, da bo korist odtehtala tveganje za nastanek miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Če se kombinacija izkaže za potrebno, je treba bolnike, ki se zdravijo s fusidno kislino in simvastatinom skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5). V poštev pride začasna prekinitev zdravljenja s simvastatinom.

Vpliv na jetra

V kliničnih študijah so pri manjšem številu odraslih bolnikov, ki so jemali simvastatin, opazili stalno povečanje aktivnosti serumskih transaminaz (večje od trikratne zgornje normalne vrednosti). Po prekinitvi zdravljenja so se vrednosti običajno počasi spet zmanjšale na vrednosti pred zdravljenjem. Teste o delovanju jeter je priporočljivo narediti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa ponoviti, če nastopijo klinični zapleti. Pri bolnikih, ki jim odmerek simvastatina povečamo na 80 mg na dan, moramo narediti dodaten test pred povečanjem odmerka, tri mesece po povečanju in nato občasno (npr. vsakih šest mesecev) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom s povečanjem aktivnosti serumskih transaminaz. Pri njih je treba meritve nemudoma ponoviti, nato pa jih opravljati pogosteje kot običajno. Če se aktivnost transaminaz povečuje, še zlasti če doseže trikratno zgornjo normalno vrednost in je stalna, moramo zdravljenje prekiniti.

Zdravilo moramo previdno predpisati bolnikom, ki uživajo večje količine alkohola.

Kot pri drugih lipolitčnih zdravilih so o zmernem (manjšem od trikratne zgornje normalne vrednosti) povečanju aktivnosti serumskih transaminaz poročali tudi pri zdravljenju s simvastatinom. Te spremembe so se pojavile kmalu po začetku zdravljenja s simvastatinom, pogosto so bile prehodnega značaja in asimptomatske, zdravljenja pa ni bilo treba prekiniti.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Vasilip vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo 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.

Farmakodinamične interakcije

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Interakcije z lipolitičnimi zdravili, ki lahko sama povzročajo miopatijo

Tveganje za nastanek miopatije, vključno z rabdomiolizo, se poveča pri sočasnem jemanju simvastatina in fibratov ali niacina (nikotinske kisline) (v odmerku 1 g na dan ali več). Pri sočasnem jemanju simvastatina in gemfibrozila se koncentracija simvastatina v plazmi poveča (glejte Farmakokinetične interakcije ter poglavji 4.2 in 4.4). Dokazov, da bi tveganje zaradi sočasnega jemanja simvastatina in fenofibrata preseglo vsoto posameznih tveganj obeh zdravil, ni. Za ostale fibrate nimamo ustreznih farmakovigilancijskih in farmakokinetičnih podatkov.

Farmakokinetične interakcije

Priporočila za predpisovanje za zdravila, ki vstopajo v interakcije, so zbrana v spodnji preglednici (podrobnosti so navedene v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

**Interakcije med zdravili,
povezane s povečanim tveganjem
za miopatijo/rabdomiolizo**

Zdravilo, ki vstopa v interakcije	Priporočila za predpisovanje
Močan zaviralec CYP3A4: itrakonazol ketokonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci HIV proteaze nefazodon	S simvastatinom kontraindicirani
gemfibrozil	Ne uporabljajte skupaj, če pa je to potrebno, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan.
ciklosporin danazol drugi fibrati (razen fenofibrata)	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 treba skrbno spremljati. V poštevek pride začasna prekinitve zdravljenja s simvastatinom.
sok grenivke	Med jemanjem simvastatina se ne sme uživati soka grenivke.

Vpliv drugih zdravil na simvastatin

Interakcije z zaviralci CYP 3A4

Simvastatin je substrat CYP 3A4. Močni zaviralci CYP 3A4 s povečevanjem zaviralne aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom povečajo tveganje za nastanek miopatije in rabdomiolize. Ti zaviralci so itrakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV in nefazodon. Pri sočasnem jemanju itrakonazola in simvastatina se je za več kot desetkrat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini (betahidroksi kislina, aktivni presnovek simvastatina). Telitromicin je povzročil enajstkratno povečanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku simvastatina.

Sočasno jemanje simvastatina in itrakonazola, ketokonazola, zaviralcev proteaze HIV, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona je kontraindicirano. Če je zdravljenje z itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom neizogibno, moramo zdravljenje s

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

simvastatinom za ta čas prekiniti. Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem jemanju simvastatina in nekaterih drugih šibkejših zaviralcev CYP 3A4, npr. ciklosporina, verapamila in diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ciklosporin

Tveganje za nastanek miopatije in rabdomiolize se poveča pri sočasnem jemanju simvastatina in ciklosporina, zlasti pri večjih odmerkih simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zato pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo s ciklosporinom, odmerek simvastatina ne sme presegati 10 mg na dan. Čeprav mehanizem še ni popolnoma pojasnjen, ciklosporin poveča AUC (področje pod krivuljo: koncentracija zdravila v odvisnosti od časa) simvastatinove kisline; domnevno deloma zaradi zaviranja CYP 3A4.

Danazol

Tveganje miopatije/rabdomiolize se poveča pri sočasni uporabi danazola in večjih odmerkov simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinove kisline za 1,9-krat; morda zaradi zaviranja glukuronidacije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Amiodaron in verapamil

Tveganje za nastanek miopatije in rabdomiolize se poveča pri sočasnem jemanju večjih odmerkov simvastatina in amiodarona ali verapamila (glejte poglavje 4.4). V klinični študiji, ki še poteka, o miopatiji poročajo pri 6 % bolnikov, ki so jemali 80 mg simvastatina in amiodaron.

Analiza dostopnih kliničnih preskušanj je pokazala približno 1-odstotno pogostost miopatije pri bolnikih, ki so jemali 40 mg ali 80 mg simvastatina in verapamil. V farmakokinetični študiji se je pri sočasnem jemanju simvastatina in verapamila do 2,3-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini; domnevno deloma zaradi zaviranja CYP 3A4. Odmerek simvastatina pri bolnikih, ki hkrati jemljejo amiodaron ali verapamil, zato ne sme presegati 20 mg na dan, razen če pričakujemo, da bo korist večja od povečanega tveganja za nastanek miopatije in rabdomiolize.

Diltiazem

Analiza dostopnih kliničnih preskušanj je pokazala, da je pogostost miopatije pri bolnikih, ki so jemali 80 mg simvastatina in diltiazem, 1-odstotna. Tveganje za nastanek miopatije pri bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina, se pri sočasnem jemanju diltiazema ni povečalo (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji se je pri sočasnem jemanju diltiazema do 2,7-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini; domnevno zaradi zaviranja CYP 3A4. Odmerek simvastatina zato ne sme presegati 40 mg na dan pri bolnikih, ki hkrati jemljejo diltiazem, razen če pričakujemo, da bo korist večja od povečanega tveganja za nastanek miopatije in rabdomiolize.

Fusidna kislina

Tveganje za miopatijo se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in statinov, vključno s simvastatinom. Pri simvastatinu so poročali o posameznih primerih rabdomiolize. V poštev pride začasna prekinitev zdravljenja s simvastatinom. Če je zdravljenje potrebno, je treba bolnike, ki prejemajo fusidno kislino in simvastatin, skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira delovanje CYP 3A4. Pitje večjih količin grenivkega soka (več kot 1 liter na dan) in jemanje simvastatina je povzročilo 7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. 240 ml grenivkega soka zjutraj in jemanje simvastatina zvečer povzroči 1,9-kratno povečanje. Zato se mora bolnik med zdravljenjem s simvastatinom izogibati pitju grenivkega soka.

Peroralni antikoagulant

V dveh kliničnih študijah, eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo, se je pri sočasnem jemanju od 20 mg do 40 mg simvastatina na dan blago povečal učinek kumarinskih antikoagulantov, tj. protrombinski čas, izražen kot INR (International Normalized Ratio). Pri prostovoljcih se je z izhodiščnih vrednosti 1,7 povečal na 1,8, pri bolnikih pa z 2,6 na 3,4. O povečanju so poročali v redkih primerih. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba pred začetkom zdravljenja s simvastatinom določiti protrombinski čas in ga nato v začetni fazi zdravljenja preverjamo tako pogosto, da lahko zaznamo pomembno spremembo in jo preprečimo. Ko nam protrombinski čas uspe stabilizirati, ga lahko preverjamo v običajnih časovnih presledkih, ki veljajo za zdravljenje s kumarinskimi antikoagulant. Če odmerek simvastatina spremenimo ali

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenje prekinemo, moramo postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, krvavitve ali spremembe protrombinskega časa niso povezane s simvastatinom.

Vpliv simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin ne deluje zaviralno na CYP 3A4, zato ne pričakujemo, da bi vplival na plazemske koncentracije substanc, ki se presnavljajo prek CYP 3A4.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Simvastatin je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Varnost jemanja simvastatina med nosečnostjo ni bila ugotovljena, saj pri nosečnicah niso izvedli nobene nadzorovane klinične študije. Poročali so o redkih primerih kongenitalnih anomalij ploda pri nosečnicah, zdravljenih z zaviralci reduktaze HMG CoA. Analiza približno dvesto prospektivno spremljanih nosečnic, ki so v prvem trimesečju jemale simvastatin ali drug zaviralec reduktaze HMG CoA, je pokazala, da je bila pogostost kongenitalnih anomalij v omenjeni skupini primerljiva s pogostostjo v splošni populaciji. Število nosečnic, vključenih v analizo, statistično zadošča za izključitev najmanj 2,5-kratnega povečanja kongenitalnih anomalij glede na pogostost v splošni populaciji.

Ceprav ni nobenega dokaza, da bi se pogostost kongenitalnih anomalij pri potomcih bolnic, ki so jemale simvastatin ali drug zelo soroden zaviralec reduktaze HMG CoA, razlikovala od pogostosti, ki velja za splošno populacijo, se lahko pri plodu zmanjša koncentracija mevalonata, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato prenehanje jemanja hipolipemikov med nosečnostjo ne bi smela bistveno vplivati na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo. Ženske, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, simvastatina ne smejo jemati. Zdravljenje je treba prekiniti med nosečnostjo oziroma dokler možnost za nosečnost ni izključena.

Dojenje

Ni znano, če se simvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko in ker se lahko pojavijo resne neželene reakcije, naj matere med zdravljenjem s simvastatinom ne dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Simvastatin ne vpliva ali zanemarljivo malo vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Treba pa je upoštevati, da so v okviru izkušenj z zdravilom na trgu poročali o posameznih primerih omotice.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o pogostosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami oziroma ko je bilo zdravilo že na trgu, temeljijo na izsledkih obsežnih in dolgotrajnih kliničnih študij, nadzorovanih s placebom. Med njimi sta bili tudi študiji HPS in 4S (glejte poglavje 5.1). V študiji HPS, kjer je sodelovalo 4.444 bolnikov, so bili zabeleženi le resni neželeni učinki, mialgija ter povečana aktivnost serumskih transaminaz in kreatin kinaze. V študiji 4S so bili ugotovljeni vsi v nadaljevanju navedeni neželeni učinki. Neželeni učinki simvastatina, ki so bili v teh študijah v primerjavi s placebom enako ali manj pogosti in so se pojavljali v podobni vzročni povezavi kot pri placebo, so razvrščeni v skupino "redki".

V študiji HPS (glejte poglavje 5.1), ki je vključevala 20.536 bolnikov, zdravljenih s 40 mg simvastatina na dan (n = 10.269) ali s placebom (n = 10.267), je bil profil varnosti v obeh skupinah bolnikov v povprečno 5 letih študije primerljiv.

Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v obeh skupinah podoben (4,8 % pri bolnikih, ki so se zdravili s 40 mg simvastatina, in 5,1 % pri bolnikih, ki so jemali placebo). Pri

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bolnikov, ki so se zdravili s 40 mg simvastatina, je bila pogostost miopatije manj kot 0,1-odstotna. Aktivnost jetrnih transaminaz (večja od trikratne zgornje normalne vrednosti, potrjena s ponovljenim testom) se je povečala pri 0,21 % bolnikov (n = 21), zdravljenih s 40 mg simvastatina, in pri 0,09 % bolnikov (n = 9), ki so jemali placebo.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s simvastatinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: anemija.

Bolezni živčevja

Redki: glavobol, parestezije, omotica, periferna nevropatija.

Bolezni prebavil

Redki: zaprtje, bolečine v trebuhu, napenjanje z vetrovi, prebavne motnje, driska, slabost, bruhanje, pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: hepatitis, zlatenica.

Zelo redki: jetrna odpoved.

Bolezni kože in podkožja

Redki: izpuščaj, srbečica, alopecija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: miopatija, rabdomioliza (glejte poglavje 4.4), bolečine v mišicah, mišični krči.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: astenija.

Redko so poročali o navideznem preobčutljivostnem sindromu, ki je vključeval nekatere značilnosti, kot so: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečana hitrost sedimentacije krvi, artritis in artralgiya, koprivnica, fotosenzibilnost, povišana telesna temperatura, zariplost, dispneja in slabo počutje.

Preiskave

Redki: povečanje serumske aktivnosti transaminaz alaninske aminotransferaze (ALT), aspartatne aminotransferaze (AST) in gamaglutamil transpeptidaze (GGT) (glejte poglavje 4.4), povečanje alkalne fosfataze in kreatin kinaze v serumu (glejte poglavje 4.4).

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami,
- izguba spomina,
- motnje v spolnosti,
- depresija,
- izjemoma so poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

V literaturi je bilo doslej opisanih le nekaj primerov prevelikega odmerjanja simvastatina. Največji zaužiti odmerek je bil 3,6 g. Nihče od teh bolnikov ni imel bolezenskih posledic. Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni. Ob zaužitju prevelikega odmerka so potrebni simptomatski in podporni ukrepi.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: C10AA01.

Simvastatin je neaktiven lakton, ki se v jetrih s hidrolizo presnovi v betahidroksi kislino, ta pa je močan zaviralec reduktaze HMG CoA. Reduktaza katalizira eno od zgodnjih stopenj pri biosintezi holesterola, tj. pretvorbo HMG CoA v mevalonat.

Simvastatin dokazano znižuje normalne in povečane serumske koncentracije holesterola LDL (lipoproteini majhne gostote), ki nastaja iz holesterola VLDL (lipoproteini zelo majhne gostote) in se pretežno odstranjuje iz seruma z vezavo na receptorje LDL visoke afinitete. Mehanizem učinka simvastatina na zmanjševanje serumskega holesterola LDL torej verjetno vključuje zmanjševanje koncentracije holesterola VLDL ter indukcijo receptorjev LDL. Tvorba holesterola LDL se na ta način zmanjša, njegovo odstranjevanje prek receptorjev pa poveča. Simvastatin pomembno zmanjša koncentracijo apolipoproteina B, zmerno poveča koncentracijo holesterola HDL in zmanjša koncentracijo serumskih trigliceridov (TG). Zaradi teh učinkov simvastatina se zmanjšata razmerji med celotnim holesterolom (TC) in holesterolom HDL, torej TC/HDL, ter med holesterolom LDL in holesterolom HDL, torej LDL/HDL.

Veliko tveganje za koronarno srčno bolezen (KSB) ali že nastala KSB

V študiji HPS (Heart Protection Study) so učinke zdravljenja s simvastatinom ugotavljali pri 20.536 bolnikih (starih od 40 do 80 let) s hiperlipidemijo ali brez nje in s KSB, z drugimi okluzivnimi boleznimi arterij ali s sladkorno boleznijo. 10.269 bolnikov je jemalo 40 mg simvastatina na dan, 10.267 bolnikov pa je jemalo placebo. Povprečno obdobje sledenja je bilo 5 let. Izhodiščne vrednosti holesterola so bile pri 6793 bolnikih (33 %) manjše od 116 mg/dl, pri 5063 bolnikih (25 %) med 116 mg/dl in 135 mg/dl, pri 8680 bolnikih (42 %) pa večje od 135 mg/dl.

Odmerek 40 mg simvastatina na dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal tveganje za smrt iz kateregakoli vzroka (1328 /12,9 %/ smrti pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom, in 1507 /14,7 %/ smrti pri tistih, ki so jemali placebo; $p = 0,0003$). Zmanjšanje tega tveganja je bilo predvsem posledica 18-odstotnega zmanjšanja koronarne smrtnosti (587 /5,7 %/ primerov v skupini, ki se je zdravila s simvastatinom, in 707 /6,9 %/ primerov v placebo skupini; $p = 0,0005$; absolutno zmanjšanje tveganja za 1,2 %). Zmanjšanje smrtnosti, nepovezane s srčno-žilnimi boleznimi, ni bilo statistično pomembno. Simvastatin je zmanjšal tveganje za hujše koronarne zaplete za 27 % ($p < 0,0001$), pogostost koronarnih revaskularizacijskih posegov (vključno z žilnimi premostitvenimi posegi in perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ($p < 0,0001$) ter pogostost perifernih in drugih nekoronarnih revaskularizacijskih posegov za 16 % ($p = 0,006$). Za 25 % je zmanjšal tudi tveganje za nastanek možganske kapi ($p < 0,0001$), kar je posledica 30-odstotnega zmanjšanja pogostosti ishemične kapi ($p < 0,0001$). Poleg tega je simvastatin v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo zmanjšal tveganje za nastanek makrovaskularnih zapletov za 21 % ($p = 0,0293$) vključno s perifernimi revaskularizacijskimi posegi (operacija ali angioplastika), amputacijami spodnjih okončin ali razjedami na nogah. Relativno zmanjšanje pogostosti zapletov je bilo podobno v vseh podskupinah preiskovancev (bolniki brez KSB, vendar z možgansko-žilno ali periferno arterijsko boleznijo, moški, ženske, mlajši ali starejši od 70 let v začetku študije, bolniki s hipertenzijo ali brez nje in bolniki z izhodiščno vrednostjo holesterola LDL manj kot 3 mmol/l).

V študiji 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) so vpliv simvastatina na skupno smrtnost ocenjevali pri 4444 bolnikih s KSB in z izhodiščnimi vrednostmi celotnega holesterola med 212 in 309 mg/dl (5,5–8 mmol/l). V tej multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, so bolnike z angino pectoris ali s predhodnim miokardnim infarkt, ki so bili na dieti in standardni terapiji, zdravili z 20 do 40 mg simvastatina na dan ($n = 2221$) ali s placebom ($n = 2223$). Povprečno obdobje sledenja je bilo 5,4 leta. Simvastatin je zmanjšal tveganje za smrt za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja za 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi KSB se je zmanjšalo za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja za 3,5 %). Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za nastanek hujših koronarnih zapletov za 34 % (smrt zaradi KSB ali bolnišnično dokazani in asimptomatski neusodni

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

miokardni infarkt). Simvastatin je tudi pomembno zmanjšal tveganje za usodne in neusodne možgansko-žilne zaplete za 28 % (možganska kap in prehodni ishemični napadi). Med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik v skupni umrljivosti.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, v katerih so primerjali učinkovitost in varnost jemanja 10 mg, 20 mg, 40 mg in 80 mg simvastatina na dan pri bolnikih s hiperholesterolemijo, se je holesterol LDL zmanjšal za 30 %, 38 %, 41 % in 47 %. V študijah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so jemali 40 mg in 80 mg simvastatina, se je vrednost trigliceridov povprečno zmanjšala za 28 % in 33 % (v placebo skupini za 2 %), vrednosti holesterola HDL pa so se povprečno povečale za 13 % in 16 % (v placebo skupini za 3 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktiven lakton, ki *in vivo* hidrolizira v aktivno betahidroksi kislino. Ta je močan zaviralec reduktaze HMG CoA. Hidroliza poteka pretežno v jetrih, v plazmi je zelo počasna.

Absorpcija

Simvastatin se dobro absorbira, učinek prvega prehoda (skozi jetra) je zelo izrazit. Presnova v jetrih je odvisna od krvnega pretoka v jetrih, kjer je glavno mesto delovanja aktivne oblike. Po peroralnem odmerku simvastatina je bilo v sistemski cirkulaciji biološko uporabnega manj kot 5 % odmerka. Aktivni zaviralci dosežejo največjo plazemsko koncentracijo približno 1 uro do 2 uri po zaužitju simvastatina.

Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Študije spremljanja enkratnega ali večkratnega odmerjanja simvastatina so pokazale, da večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja zdravila v telesu.

Porazdelitev

Na beljakovine se veže več kot 95 % simvastatina in njegovega najpomembnejšega aktivnega presnovka.

Izločanje

Simvastatin je substrat CYP 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina v človeški plazmi so poleg betahidroksi kisline še štirje. Pri ljudeh se je po peroralnem dajanju radioaktivnega simvastatina 13 % radioaktivnega označevalca izločilo z urinom in 60 % z blatom v 96 urah. Količina, ki je v blatu, predstavlja absorbirane ekvivalente zdravila, izločene z žolčem, in neabsorbirani delež zdravila. Razpolovna doba betahidroksi kisline je bila po intravenski injekciji v povprečju 1,9 ure. Le povprečno 0,3 % intravensko danega odmerka se je izločilo z urinom kot aktivni zaviralci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot je razvidno iz konvencionalnih študij na živalih, glede farmakodinamike, toksičnosti večkratnih odmerkov, genotoksičnosti in kancerogenosti pri ljudeh ni drugih tveganj, razen tistih, ki jih lahko pričakujemo zaradi farmakološkega mehanizma. Pri največjih odmerkih, ki jih lahko prenašajo podgane in kuni, simvastatin ni povzročil malformacij ploda in ni vplival na plodnost, razmnoževalno funkcijo ali neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
predgelirani škrob
butilhidroksianizol (E320)
brezvodna citronska kislina (E330)

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

askorbinska kislina (E300)
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete po 10 mg in 20 mg:

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Tablete po 40 mg:

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Tablete po 80 mg:

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/PE/PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/PE/PVC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

20 x 10 mg: 5363-I-520/10
28 x 10 mg: 5363-I-521/10
84 x 10 mg: 5363-I-522/10
20 x 20 mg: 5363-I-523/10
28 x 20 mg: 5363-I-524/10
84 x 20 mg: 5363-I-525/10
28 x 40 mg: 5363-I-224/07
84 x 40 mg: 5363-I-225/07
28 x 80 mg: 5363-I-526/10
84 x 80 mg: 5363-I-527/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 4. 1. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 3. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 11. 2010