

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10 mg filmsko obložena tableta: 90,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 20 mg filmsko obložena tableta: 58,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 40 mg filmsko obložena tableta: 116,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: svetlo rožnate, ovalne, konveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo in napisom »SIM 10« na eni strani tablete.

20 mg: oranžne, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh in napisom »20« na eni strani tablete.

40 mg: rdečerjave, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh in napisom »40« na eni strani tablete.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodatno zdravljenje ob dieti, kadar je odziv na dieto ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. fizična aktivnost, zmanjšanje telesne mase) neustrezen.

Zdravljenje homozigotne dedne hiperholesterolemije kot dodatek k dieti in k drugim terapijam za zniževanje koncentracije lipidov (npr. afereza lipidov LDL), ali kadar take terapije niso primerne.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Zmanjšanje smrtnosti in obolevnosti zaradi kardiovaskularnih bolezni pri bolnikih z izraženo kardiovaskularno aterosklerozo ali sladkorno boleznijo z normalnimi ali zvečanimi koncentracijami holesterola, kot dodatek k zdravljenju drugih dejavnikov tveganja in kot dodatek k drugim kardioprotektivnim terapijam (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Interval odmerkov je 5–80 mg/dan simvastatina peroralno kot enkratni odmerek zvečer. Če je potrebno, je prilagajanje odmerkov treba izvajati v najmanj 4-tedenskih razmikih do največ 80 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. 80-miligramski odmerek je priporočen 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 pričakovane klinične koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hiperholesterolemija

Bolniku je treba uvesti standardno dieto za zniževanje koncentracije holesterola, dieto pa mora nadaljevati ves čas zdravljenja s simvastatinom. Običajni začetni odmerek je 10–20 mg/dan peroralno kot enkratni odmerek zvečer. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno veliko znižanje holesterola LDL (več kot 45 %), je lahko začetni odmerek 20–40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Če je potrebno, je treba odmerek prilagajati, kot je opisano zgoraj.

Homozigotna dedna hiperholesterolemija

Na osnovi rezultatov nadzorovane klinične študije je priporočeni začetni odmerek simvastatina 40 mg/dan zvečer. Simvastatin je treba uporabljati kot dodatek k drugim terapijam za zniževanje ravni lipidov (npr. afereza lipidov LDL) pri teh bolnikih, ali če tovrstno zdravljenje ni na voljo.

Pri bolnikih, ki jemljejo lomitapid sočasno s simvastatinom, dnevni odmerek simvastatina ne sme presegati 40 mg/dan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Pri bolnikih z velikim tveganjem koronarne srčne bolezni (KSB s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajni odmerek simvastatina 20 do 40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Zdravljenje z zdravilom lahko začnemo sočasno z dieto in s telesno aktivnostjo. Če je potrebno, je treba odmerek prilagajati, kot je opisano zgoraj.

Sočasno zdravljenje

Simvastatin je učinkovit sam in v kombinaciji z adsorbenti žolčnih kislin. Odmerek simvastatina je treba vzeti bodisi najmanj 2 uri pred zaužitjem adsorbentov žolčnih kislin ali najmanj 4 ure po njem.

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinski očistek < 30 ml/min) je treba skrbno razmisliti o odmerkih nad 10 mg/dan, in take odmerke, če se izkažejo za potrebne, uporabljati previdno.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pediatrična populacija

Priporočeni običajni začetni odmerek za otroke in mladostnike (dečki na 2. ali višji stopnji po Tannerju, deklice vsaj eno leto po prvi menstruaciji, starost 10 – 17 let) s heterozigotno dedno hiperholesterolemijo je 10 mg enkrat na dan, zvečer. Otrokom in mladostnikom je treba pred začetkom zdravljenja s simvastatinom predpisati običajno dieto za zniževanje holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočeni razpon odmerjanja je 10–40 mg/dan; najvišji priporočeni odmerek je 40 mg/dan. Odmerke je treba predpisovati individualno glede na priporočeni cilj terapije, v skladu s priporočili za pediatrično uporabo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Odmerke je treba prilagajati v najmanj 4 tedenskih intervalih, če je to potrebno.

Izkušnje s simvastatinom so pri otrocih v predpubertetnem obdobju omejene.

Način uporabe

Zdravilo Simvastatin Lek je za peroralno uporabo. Zdravilo Simvastatin Lek se lahko jemlje zvečer v enkratnem odmerku.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno zvišanje koncentracije serumskih transaminaz.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (učinkovin, ki zvečajo AUC za približno 5-krat ali več) (npr. itraconazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz virusa HIV (npr. nelfinavira), boceprevira, telaprevira, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, nefazodona in zdravil, ki vsebujejo kobicistat) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Sočasna uporaba gemfibrozila, ciklosporina ali danazola (glejte poglavji 4.4. in 4.5).
- Pri bolnikih s homozigotno dedno hiperholesterolemijo pri sočasni uporabi lomitapida in odmerki simvastatina, večjimi od 40 mg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA tudi simvastatin občasno povzroča miopatijo, ki se izraža kot bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost, pri čemer je raven kreatinske kinaze (CK) povišana na več kot desetkratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZNM). Miopatija včasih poteka kot rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje. V zelo redkih primerih je smrtna. Tveganje za miopatijo je zvečano pri visoki aktivnosti zaviranja reduktaze HMG CoA v plazmi (t.j. povišane koncentracije simvastatina in simvastatina v obliki kisline v plazmi), ki je lahko delno posledica interakcij z zdravili, ki vplivajo na metabolizem simvastatina in/ali transportne poti simvastatina (glejte poglavje 4.5).

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je tveganje za miopatijo/rabdomiolizo odvisno od odmerka. Po podatkih iz kliničnih preizkušanj, v katerih se je s simvastatinom zdravilo 41.413 bolnikov, med katerimi je bilo 24.747 (približno 60 %) bolnikov vključenih v študije s srednjim časom spremljanja vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije pri odmerku 20 mg/dan približno 0,03 %, pri odmerku 40 mg/dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg/dan pa približno 0,61 %. V teh preizkušanjih so bolnike skrbno spremljali, nekatera zdravila, ki bi lahko vstopala v interakcije, pa so

izključili.

V kliničnem preskušanju, v katerem so bolnike s srčnim infarktom v anamnezi zdravili s simvastatinom v odmerku 80 mg/dan (povprečni čas spremljanja 6,7 let), je bila pojavnost miopatije približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 20 mg/dan. Približno polovica teh primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %. (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Tveganje za miopatijo je večje pri bolnikih, ki jemljejo simvastatin 80 mg v primerjavi z drugimi načini zdravljenja s statini, ki imajo podobno učinkovitost zniževanja LDL-C. Zato lahko 80-mg odmerek simvastatina uporabimo samo pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in kadar pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja. Pri bolnikih, ki jemljejo sočasno s simvastatinom 80 mg dodatno zdravilo, ki lahko interagira s simvastatinom, uporabimo nižji odmerek simvastatina ali režim zdravljenja s statini, ki ima manj možnosti za interakcije med zdravili (glejte spodaj: Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo zaradi interakcij med zdravili; in poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

V kliničnem preskušanju, v katerem so bili bolniki z velikim tveganjem za srčno-žilne bolezni, zdravljeni s simvastatinom 40 mg/dan (mediana spremljanja 3,9 leta), je bila pojavnost miopatije približno 0,05 % za ne-kitajske bolnike (n = 7367) v primerjavi z 0,24 % za kitajske bolnike (n = 5468). Čeprav so bili Kitajci edina azijska populacija, ki je sodelovala v tem preskušanju, je pri predpisovanju simvastatina pri azijskih bolnikih potrebna previdnost in najnižji odmerek.

Zmanjšana funkcija transportnih proteinov

Zmanjšana funkcija jetrnih OATP transportnih proteinov lahko poveča sistemsko izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline in poveča tveganje za pojav miopatije in rhabdomiolize. Zmanjšana funkcija se lahko pojavi kot posledica inhibicije, povzročene z medsebojnim delovanjem zdravil (npr. s ciklosporinom) ali pri bolnikih, ki so nosilci genotipa SLCO1B1 c.521T>C.

Bolniki, ki so nosilci alela (c.521T>C) gena SLCO1B1, ki kodira manj aktivni protein OATP1B1, imajo povečano sistemsko izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline in povečano tveganje za miopatijo. Tveganje za miopatijo, povezano z visokim odmerkom (80 mg) simvastatina, je na splošno okrog 1 %, brez genskega testiranja. Na podlagi rezultatov študije SEARCH imajo homozigotni nosilci alela C (imenovani tudi CC), zdravljeni z 80 mg, 15 % tveganje, da se v enem letu razvije miopatija, tveganje pri heterozigotnih nosilcih alela C (CT) pa je 1,5 %. Pri bolnikih z najpogostejšim genotipom (TT) je ustrezno tveganje 0,3 % (glejte poglavje 5.2). Kjer je to mogoče, je treba razmisliti o genotipizaciji za prisotnost alela C v sklopu ocene koristi in tveganja zdravljenja, preden se posameznemu bolniku predpiše 80 mg odmerek simvastatina, pri tistih, za katere se izkaže, da so nosilci genotipa CC, pa se je treba izogibati visokim odmerkom. Vendar pa odsotnost tega gena pri genotipizaciji ne izključuje možnosti pojava miopatije.

Merjenje kreatinske kinaze

Kreatinska kinaza (CK) se ne sme meriti po hudi telesni aktivnosti ali ob prisotnosti katerega koli morebitnega vzroka za povišanje ravni CK, ker to lahko oteži interpretacijo rezultatov. Če so izhodiščne ravni CK pomembno povišane (> 5 x ZNM), je treba rezultate potrditi s ponovnimi meritvami v 5 do 7 dneh.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki začnajo zdravljenje s simvastatinom ali katerim odmerek simvastatina

povečujemo, je treba obvestiti o tveganju za miopatijo in jim svetovati, naj o katerikoli nepojasneni bolečini v mišicah, občutljivosti ali šibkosti nemudoma obvestijo zdravnika.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki, zaradi katerih so nagnjeni k rabdomiolizi. Da bi določili referenčno izhodiščno vrednost, je pred začetkom zdravljenja treba izmeriti raven CK v naslednjih primerih:

- Starejši bolniki (starost ≥ 65 let)
- Ženski spol
- Bolniki z ledvično okvaro
- Nenadzorovan hipotiroidizem
- Osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni
- Bolniki s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice
- Zloraba alkohola.

V takih primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja in njegove morebitne prednosti ter klinično nadzorovati bolnika. Če je pri bolniku že prej prišlo do mišične okvare pri zdravljenju s fibratom ali statinom, je treba zdravljenje z drugim zdravilom istega razreda uvesti previdno. Če so izhodiščne ravni CK pomembno povišane ($> 5 \times \text{ZNM}$), zdravljenja ne smemo začeti.

Med zdravljenjem

Če ima bolnik med zdravljenjem s statinom bolečine v mišicah, čuti šibkost ali ima krče, je treba izmeriti ravni CK. Če so kljub odsotnosti večje fizične aktivnosti te ravni pomembno povišane ($> 5 \times \text{ZNM}$), je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave pri vsakdanjih opravilih, je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja, četudi so ravni CK $< 5 \times \text{ZNM}$. Če zaradi kakršnegakoli razloga sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta perzistentna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita (glejte poglavje 4.8).

Če bolezenski znaki izginejo in se ravni CK vrnejo na normalno vrednost, lahko pretehtamo ponovno zdravljenje s tem statinom ali začetek zdravljenja z alternativnim statinom ob najmanjših odmerkih in ob pozornem spremljanju bolnika.

Večji delež miopatije so opazili pri bolnikih, ki so jim povečali odmerek simvastatina na 80 mg (glejte poglavje 5.1). Priporoča se periodično merjenje ravni CK, saj je to lahko koristno pri ugotavljanju subkliničnih primerov miopatije. Vendar pa takšno spremljanje ne zagotavlja preprečitve miopatije.

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred večjim načrtovanim kirurškim posegom ali ob nenadnem pojavu večje bolezni, ki zahteva zdravniški ali kirurški poseg.

Ukrepi za zmanjševanje tveganja za miopatijo zaradi interakcij med zdravili (glejte tudi poglavje 4.5)

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pomembno poveča pri sočasni uporabi simvastatina in močnih zaviralcev encima CYP3A4 (kot so itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon in zdravila, ki vsebujejo kobicistat) pa tudi gemfibrozila, ciklosporina in danazola. Uporaba teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo poveča tudi sočasna uporaba amiodarona, amlodipina,

verapamila ali diltiazema z določenimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rbdomiolizo, se lahko poveča s sočasno uporabo fusidne kisline s statini (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z dedno homozigotno hiperholesterolemijo se tveganje pri sočasni uporabi lomitapida s simvastatinom poveča.

V zvezi z zaviralci encima CYP3A4 je sočasna uporaba simvastatina z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (učinkovine, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) ne moremo izogniti, je treba med zdravljenjem začasno prekiniti uporabo simvastatina (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Poleg tega je treba biti previden tudi pri kombiniranju simvastatina z naslednjimi, manj močnimi zaviralci encima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom in diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izogniti se je treba sočasnemu uživanju soka grenivke in simvastatina.

Uporaba simvastatina z gemfibrozilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odmerek simvastatina pri bolnikih, ki jemljejo simvastatin sočasno s fibrati (razen fenofibrata), zaradi povečanega tveganja za miopatijo in rbdomiolizo, ne sme preseči 10 mg dnevno (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Pri predpisovanju fenofibrata s simvastatinom je potrebna previdnost, saj lahko katerikoli od njiju, tudi če je uporabljen posamično, povzroči miopatijo.

Zdravila Simvastatin Lek se ne sme uporabljati sočasno s sistemsko delujočimi pripravki fusidne kisline ali v času 7 dni po prenehanju terapije s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rbdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba svetovati, da v primeru, če 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 zdravila Simvastatin Lek in fusidne kisline razmisliti za vsak primer posebej, zdravljenje pa mora potekati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih, večjih od 20 mg dnevno z amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ali diltiazemom se moramo izogniti. Bolniki s homozigotno dedno hiperholesterolemijo se morajo izogibati sočasni uporabi dnevni odmerkov simvastatina, višjih od 40 mg in lomitapida (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Bolniki, ki sočasno jemljejo simvastatin z drugimi zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4, imajo lahko, zlasti pri višjih odmerkih simvastatina, povečano tveganje za miopatijo. Pri sočasnem jemanju simvastatina z zmernimi zaviralci CYP3A4 (učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 2 - 5-krat), bo morda potrebna prilagoditev odmerka simvastatina. Za določene zmerne zaviralce CYP3A4, kot je na primer diltiazem, znaša najvišji priporočeni odmerek simvastatina 20 mg (glejte poglavje 4.2).

Simvastatin je substrat efluksnega prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (Breast Cancer Resistant Protein - BCRP). Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir), lahko vodi do zvečanih plazemskih koncentracij simvastatina in do zvečanega tveganja za miopatijo, zato je treba, odvisno od predpisanega odmerka, razmisliti o prilagoditvi odmerka simvastatina. Sočasne uporabe elbasvirja in grazoprevirja s simvastatinom niso preučevali. Vendar pa **odmerek simvastatina ne sme presegati 20 mg na dan pri bolnikih, ki**

sočasno prejemajo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

Med sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rabdomioliza, vendar pa lahko miopatijo povzroči eno ali drugo zdravilo, tudi če se jemlje posamezno.

Klinično preskušanje (mediana spremljanja 3,9 let), v katerega so bili vključeni bolniki z velikim tveganjem za srčno-žilne bolezni in z dobro nadzorovano vrednostjo LDL-C, ki so jemali 40 mg simvastatina na dan, z ali brez jemanja zdravila ezetimib 10 mg, ni pokazalo nobene dodatne koristi na srčnožilne izide, če so bolniki dodatno prejeli niacin (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan). Zdravniki, ki se odločajo za kombinirano zdravljenje s simvastatinom in z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega morajo bolnika skrbno nadzirati glede katerih koli znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Poleg tega je v tem preskušanju bila pojavnost miopatije približno 0,24 %, pri kitajskih bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina ali kombinacijo ezetimib / simvastatin 10/40 mg v primerjavi z 1,24 % pri kitajskih bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina ali kombinacijo ezetimib / simvastatin 10/40 mg sočasno s kombinacijo nikotinska kislina s prirejenim sproščanjem / laropiprant 2000 mg / 40 mg. Čeprav so bili Kitajci edina azijska populacija, ki je sodelovala v tem kliničnem preskušanju, saj je pojavnost miopatije pri kitajskih bolnikih višja kot pri ne-kitajskih bolnikih, se sočasna uporaba simvastatina z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan) ne priporoča za bolnike azijske populacije.

Acipimoks je strukturno podoben niacinu. Čeprav acipimoks ni bil raziskan, je lahko tveganje za mišično povezane toksične učinke podobno niacinu.

Učinki na jetra

V kliničnih študijah se je pri majhnem številu odraslih bolnikov, ki so prejeli simvastatin, pojavilo trajno povišanje ravni serumskih transaminaz (do $> 3 \times$ ZNM). Ko so zdravljenje s simvastatinom ustavili ali prekinili, so se ravni transaminaz navadno počasi vrnila na vrednosti pred zdravljenjem.

Pred začetkom zdravljenja in med njim, kadar je klinično indicirano, je priporočeno opraviti preizkuse delovanja jeter. Bolnikom, pri katerih odmerki povečujemo na 80 mg, moramo opraviti dodatne jetrne teste pred povečanjem odmerka, 3 mesece po povečanju odmerka na 80 mg, nato pa še v določenih časovnih razmikih (npr. vsake pol leta) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost zahtevajo bolniki, pri katerih se pojavi povišanje serumskih transaminaz. Pri teh bolnikih je treba meritve takoj ponoviti in jo nato ponavljati pogosteje. Če se raven transaminaz zvišuje, še zlasti, če se poveča do $3 \times$ ZMN in je perzistentna, je treba opustiti zdravljenje s simvastatinom. Upoštevajte, da ALT lahko izvira iz mišic, zato lahko naraščanje ALT skupaj s CK kaže na miopatijo (glejte zgoraj Miopatija/rabdomioliza).

Redka poročila iz obdobja trženja navajajo odpoved jeter s smrtnim izidom in brez njega pri bolnikih, ki so jemali statine, vključno s simvastatinom. Če pride med zdravljenjem s simvastatinom do hude poškodbe jeter s kliničnimi simptomi in/ali hiperbilirubinemijo ali zlatenico, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Če alternativna etiologija ni na voljo, zdravljenja s simvastatinom ne smemo ponovno začeti.

Pri bolnikih, ki zaužijejo velike količine alkohola, je treba zdravilo uporabljati previdno.

Kot pri drugih učinkovinah za zniževanje ravni lipidov so tudi po zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem ($< 3 \times$ ZNM) povišanju ravni transaminaz v serumu. Te spremembe so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja s simvastatinom in so bile pogosto prehodne, brez

spremljajočih simptomov ter niso zahtevale prekinitve zdravljenja.

Sladkorna bolezen (Diabetes Mellitus)

Nekateri dokazi kažejo, da celotna skupina statinov dvigne raven krvnega sladkorja in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za pojav sladkorne bolezni povzročijo takšno raven hiperglikemije, da je potrebno ustrezno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar pa s statini povezano zmanjšanje tveganja za žilno ogroženost prevlada nad tem tveganjem, zato ne bi smelo biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem za razvoj sladkorne bolezni (glukoza na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM>30kg/m², zvišane ravni trigliceridov, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Simptomi vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in splošno slabo počutje (utrujenost, izguba telesne mase, povišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je potrebno terapijo s statini prekiniti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih, starih 10 – 17 let, s heterozigotno dedno hiperholesterolemijo so ocenjevali v nadzorovani klinični raziskavi pri odraščajočih dečkih na 2. ali višji stopnji po Tannerju ter deklicah, ki so bile vsaj eno leto po prvi menstruaciji. Bolniki, zdravljeni s simvastatinom, so imeli na splošno enak profil neželenih učinkov kot bolniki, ki so prejeli placebo. **Odmerkov, višjih od 40 mg/dan, pri tej starostni skupini niso preučevali.** V tej omejeni nadzorovani raziskavi niso ugotovili opaznega učinka na rast ali spolno dozorevanje odraščajočih dečkov in deklic ali kakršnega koli učinka na dolžino menstruacijskega ciklusa pri deklicah (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, niso preučevali varnosti in učinkovitosti za obdobja zdravljenja, ki so daljša od 48 tednov. Dolgoročni učinki na telesni, intelektualni in spolni razvoj niso znani. Simvastatina niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 10 let, niti pri otrocih v obdobju predpubertete ter deklicah pred prvo menstruacijo.

Pomožne snovi

Zdravilo 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

Več mehanizmov lahko prispeva k potencialnim interakcijam z zaviralci reduktaze HMG Co-A. Zdravila ali zeliščni proizvodi, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali prenašalce (npr. OATP1B), lahko povečajo plazemske koncentracije simvastatina in simvastatina v obliki kisline ter lahko privedejo do povečanega tveganja za miopatijo/rabdomiolizo.

Za informacije o predpisovanju vseh sočasno uporabljenih zdravil preberite nadaljnje informacije o možnih interakcijah s simvastatinom in/ali možnostjo spremembe encimov ali prenašalcev ter morebitnih prilagoditev odmerkov in režimov.

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so izvedli samo pri odraslih.

Farmakodinamične interakcije

Interakcije z zdravili za zniževanje ravni lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo, kadar jih uporabljamo

same

Tveganje za miopatijo, vključno z rbdomiolizo, se poveča med sočasno uporabo s fibrati. Poleg tega obstaja farmakokinetična interakcija z gemfibrozilom, ki poveča raven simvastatina v plazmi (glejte *Farmakokinetične interakcije* spodaj ter poglavji 4.3 in 4.4). Pri sočasnem jemanju simvastatina in fenofibrata ni dokazov, da tveganje za miopatijo presega vsoto tveganja vsake učinkovine posebej. Ustrezni podatki o farmakovigilanci in farmakokinetiki za druge fibrate niso na voljo. V redkih primerih je bila miopatija/rbdomioliza povezana s simvastatinom, sočasno uporabljenim z niacinom v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan) (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Priporočeno odmerjanje pri medsebojnem delovanju z drugimi zdravili je navedeno v spodnji tabeli (ostale podrobnosti so navedene v besedilu, glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, povezano s povečanim tveganjem za pojav miopatije/rbdomiolize

Interakcije z zdravili	Priporočeno odmerjanje
<p><i>Močni zaviralci CYP3A4, npr.:</i></p> <p>itakonazol ketokonazol posakonazol vorikonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir) boceprevir telaprevir nefazodon kobicistat ciklosporin danazol gemfibrozil</p>	Kontraindicirani s simvastatinom
drugi fibrati (razen fenofibrata)	Ne smemo preseči odmerka 10 mg simvastatina dnevno.
fusidna kislina	Sočasno jemanje s simvastatinom ni priporočljivo.
niacin (nikotinska kislina) (≥ 1 g/dan)	Za bolnike azijske populacije sočasno jemanje s simvastatinom ni priporočeno.
amiodaron amlodipin verapamil diltiazem elbasvir grazoprevir	Ne smemo preseči odmerka 20 mg simvastatina dnevno.
lomitapid	Za bolnike s homozigotno dedno hiperholesterolemijo dnevni odmerek ne sme preseči 40 mg.

sok grenivke	Potrebno se je izogibati sočasnemu uživanju soka grenivke in simvastatinu.
--------------	--

Učinek drugih zdravil na simvastatin

Interakcije, pri katerih sodelujejo zaviralci CYP3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rhabdomiolizo tako, da med zdravljenjem s simvastatinom povečajo inhibitorsko aktivnost HMG-CoA reduktaze v plazmi. Med take zaviralce spadajo itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon in zdravila, ki vsebujejo kobicistat. Sočasno jemanje itraconazola je povzročilo več kot desetkratno povečanje izpostavljenosti simvastatina v obliki kisline (aktivni presnovek betahidroksi kisline). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatina v obliki kisline.

Sočasno jemanje simvastatina in itraconazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir, boceprevira, telaprevira, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, nefazodona in zdravil, ki vsebujejo kobicistat je kontraindicirano, prav tako pa tudi gemfibrozila, ciklosporina in danazola (glejte poglavje 4.3). Če se zdravljenju z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (učinkovine, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) ne moremo izogniti, je treba ta čas zdravljenje s simvastatinom prekiniti (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Previdnost je potrebna pri kombinaciji simvastatina z naslednjimi, manj močnimi zaviralci encima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Flukonazol

Poročali so o redkih primerih rhabdomiolize, ki je povezana s sočasnim jemanjem simvastatina in flukonazola (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Tveganje za miopatijo/rhabdomiolizo se poveča pri sočasni uporabi ciklosporina s simvastatinom, zato je uporaba s ciklosporinom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Čeprav mehanizem ni povsem znan, ciklosporin poveča AUC zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Povečanje AUC simvastatina v obliki kisline je verjetno deloma posledica zaviranja CYP3A4 in/ali OATP1B1.

Danazol

Tveganje za miopatijo/rhabdomiolizo se s sočasnim jemanjem simvastatina in danazola poveča, zato je sočasna uporaba z danazolom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil poveča vrednost AUC simvastatina v obliki kisline za 1,9-krat, verjetno zaradi zaviranja metabolične poti konjugacije z glukuronsko kislino in/ali OATP1B1 (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasna uporaba z gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidna kislina

Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov. 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).

Sočasna uporaba te kombinacije lahko povzroči zvečano plazemsko koncentracijo obeh zdravil. Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno potrebno, je treba zdravljenje s simvastatinom v tem času prekiniti. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Amiodaron

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pri sočasnem jemanju simvastatina in amiodarona poveča (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so pri 6 % bolnikov, ki prejemajo 80 mg simvastatina in amiodaron, poročali o miopatiji. Zato pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo sočasno z amiodaronom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- *Verapamil*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi verapamila in 40 mg ali 80 mg simvastatina (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je pri sočasni uporabi simvastatina in verapamila prišlo do 2,3-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno deloma zaradi zaviranja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

- *Diltiazem*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi diltiazema s simvastatinom 80 mg (glejte poglavje 4.4). V eni farmakokinetični študiji je sočasna uporaba simvastatina in diltiazema povzročila 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno zaradi zaviranja encima CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo sočasno z diltiazemom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno.

- *Amlodipin*

Bolniki, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom in simvastatinom, imajo povečano tveganje za miopatijo. V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje z amlodipinom povzročilo 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline. Zato odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom.

Lomitapid

Sočasna uporaba lomitapida in simvastatina lahko poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zato dnevni odmerek simvastatina pri bolnikih s homozigotno dedno hiperholesterolemijo, ki se sočasno zdravijo z lomitapidom, ne sme presegati 40 mg.

Zmerni zaviralci CYP3A4

Bolniki, ki jemljejo druga zdravila, pri katerih je označeno, da imajo pri sočasni uporabi s simvastatinom zmeren zaviralni učinek na CYP3A4, zlasti pri višjih odmerkih simvastatina, imajo lahko povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci transportnega proteina OATP1B1

Simvastatin v obliki kisline je substrat transportnega proteina OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci transportnega proteina OATP1B1 lahko povzroči povišane plazemske koncentracije simvastatina v obliki kisline in posledično večje tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zaviralci proteina odpornosti pri raku dojke (Breast Cancer Resistant Protein - BCRP)

Sočasna uporaba zdravil, ki so inhibitorji BCRP, vključno z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, lahko vodi do zvečanih plazemskih koncentracij simvastatina in zvečanega tveganja za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Niacin (nikotinska kislina)

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s simvastatinom, sočasno uporabljenim z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba enkratnega odmerka 2 g nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem z 20 mg simvastatina povzročila rahlo povečanje AUC simvastatina in simvastatina v obliki kisline ter rahlo povečanje C_{max} plazemskih koncentracij simvastatina v obliki kisline.

Sok grenivke

Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4. Sočasno uživanje velikih količin soka grenivke (več kot 1 liter dnevno) in jemanje simvastatina je izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline povečalo za 7-krat. Zaužitje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je povzročilo 1,9-kratno povečanje. Zato se je treba med zdravljenjem s simvastatinom izogibati pitju soka grenivke.

Kolhicin

Poročali so o miopatiji in rabdomiolizi pri sočasnem jemanju kolhicina in simvastatina pri bolnikih z okvaro ledvic. Priporočeno je natančno spremljanje bolnikov, ki prejemajo to kombinacijo zdravil.

Rifampicin

Ker je rifampicin močan induktor CYP3A4, lahko pri bolnikih na dolgotrajni terapiji z rifampicinom (npr. zdravljenje tuberkuloze) pride do zmanjšanja učinkovitosti simvastatina. V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih, se je površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) za simvastatin v obliki kisline pri sočasni uporabi rifampicina zmanjšala za 93 %.

Učinki simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin nima zaviralnega učinka na citokrom P450 3A4. Zato ni pričakovati, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P450 3A4.

Peroralni antikoagulanti

V dveh kliničnih študijah, eni na zdravih prostovoljcih, drugi pa na bolnikih s hiperholesterolemijo, je 20–40 mg/dan simvastatina nekoliko povečalo učinek kumarinskih antikoagulantov: protrombinski čas, izražen kot mednarodno normalizirano razmerje (International Normalized Ratio – INR), se je pri študiji na prostovoljcih povečal z 1,7 na 1,8, pri študiji na bolnikih pa z 2,6 na 3,4. Zelo redko so poročali o primerih povečanih vrednosti INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba pred začetkom zdravljenja s simvastatinom določiti protrombinski čas in ga v zgodnjih fazah zdravljenja redno preverjati, da bi se prepričali, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko je protrombinski čas enkrat dokumentirano stabilen, ga lahko spremljamo v razmikih, ki so sicer priporočeni za bolnike, ki jemljejo kumarinske

antikoagulate. Ob spremembi odmerka simvastatina ali opustitvi zdravljenja je treba postopek ponoviti. Zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Simvastatin je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Varnost pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Pri nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj s simvastatinom. Prejeli smo redka poročila o prirojenih anomalijah po intrauterinem izpostavljanju zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Vendar je bila pogostost prirojenih napak v analizi približno 200 natančno spremljanih nosečnosti, pri katerih so bile nosečnice v prvem trimesečju izpostavljene simvastatinu ali drugemu podobnem zaviralcu reduktaze HMG-CoA, podobna tisti, ki so jo opazili v splošni populaciji. To število nosečnosti je bilo statistično zadostno za izključitev 2,5-kratnega ali večjega povečanja prirojenih napak v primerjavi s pogostostjo v splošni populaciji.

Čeprav ni dokazov, da se pogostnost prirojenih napak pri novorojencih bolnic, ki prejemajo simvastatin ali drug podoben zaviralec reduktaze HMG-CoA, razlikuje od tistih, ki so jih opazili v splošni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic s simvastatinom pri zarodku zmanjša raven mevalonata, ki je prekurzor pri biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in običajno prekinitev jemanja zdravil, ki znižujejo koncentracijo lipidov, med nosečnostjo ne bi smelo imeti velikega vpliva na dolgoročno tveganje zaradi primarne hiperholesterolemije. Zato pri nosečnicah, ženskah, ki poskušajo zanositi ali menijo, da bi lahko bile noseče, simvastatina ne smemo uporabljati. V času trajanja nosečnosti ali dokler ne ugotovimo, da ženska ni noseča, je treba zdravljenje s simvastatinom prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se simvastatin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Veliko zdravil se izloča v materino mleko in obstaja možnost resnih neželenih učinkov, zato ženske, ki jemljejo simvastatin, ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov, ki bi kazali na vpliv simvastatina na plodnost pri človeku. Prav tako ni vpliva simvastatina na plodnost podgan, tako samcev kot samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Simvastatin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati vrtoglavico, o kateri so redko poročali v raziskavah v obdobju trženja.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti v nadaljevanju naštetih neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali med trženjem zdravila, so razvrščene na osnovi ocene stopnje pojavnosti v velikih, dolgotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, vključno s študijama HPS, v kateri je sodelovalo 20.536 bolnikov, in 4S, v kateri je sodelovalo 4.444 bolnikov (glejte poglavje 5.1). V raziskavi HPS so beležili le resne neželene učinke ter mialgijo, povišanje koncentracije transaminaz in CK v serumu. V raziskavi 4S so zabeležili vse spodaj navedene neželene učinke. Neželene učinke, ki so se v teh preskušanjih pojavljali pri simvastatinu redkeje ali podobno pogosto kot pri placebo, in če so o podobnih neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani z zdravilom, poročali tudi spontano, so jih opredelili kot "redke".

V študiji HPS (glejte poglavje 5.1), ki je zajela 20.536 bolnikov, zdravljenih s simvastatinom 40 mg/dan (n = 10.269) ali placebom (n = 10.267), je bil varnostni profil v povprečno 5 letih študije pri obeh populacijah primerljiv. Deleža prekinitvev zaradi neželenih reakcij sta bila primerljiva (4,8 % pri bolnikih, ki so jemali simvastatin 40 mg, in 5,1 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo). Pojavnost miopatije je bila pri bolnikih, zdravljenih z s simvastatinom 40 mg, manjša od 0,1 %. Do zvišanja transaminaz (>3 x ZMN, potrjeno s ponovnim testom) je prišlo pri 0,21 % (n = 21) bolnikov, zdravljenih s simvastatinom 40 mg, ter pri 0,09 % (n = 9) bolnikov, ki so dobivali placebo.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni kot sledi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki: anemija
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki: anafilaksija
Psihiatrične motnje	Zelo redki: nespečnost Neznana: depresija
Bolezni živčevja	Redki: glavobol, parastezija, vrtoglavica, periferna nevropatija Zelo redki: motnje spomina*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastalnega prostora	Neznana: intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Redki: zaprtje, bolečine v trebuhu, napenjanje, dispepsija, diareja, navzea, bruhanje, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki: hepatitis/zlatenica Zelo redki: jetrna odpoved s smrtnim izidom ali brez njega
Bolezni kože in podkožja	Redki: izpuščaji, pruritus, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki: miopatija** (vključno z miozitisom), rabdomioliza z ali brez akutne odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.4), mialgija, mišični krči Neznana: tendinopatija, včasih zapleti zaradi pretrganja, imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (IMNM)***** (glejte poglavje 4.4)
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana: erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki: astenija, hipersenzitivni sindrom****
Preiskave	Redki: povišane vrednosti serumskih transaminaz (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama-glutamil transpeptidaza) (glejte poglavje 4.4 Učinki na jetra), povišane vrednosti alkalne fosfataze, povišane vrednosti CK v serumu (glejte poglavje 4.4)*****

* V obdobju trženja zdravila so v povezavi z uporabo statinov, vključno s simvastatinom, redko poročali o prirojenih 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).

**V kliničnem preskušanju, se miopatija pojavlja pogosteje pri bolnikih, ki jemljejo simvastatin 80 mg/dan kot pri tistih, ki jemljejo simvastatin 20 mg/dan (1,0 % v primerjavi z 0,02 %) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

*** Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM), avtoimunske miopatiji. Klinični znaki so trdovratna oslabelelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita; biopsija mišic, ki kaže nekrotizirajočo miopatijo brez značilnega vnetja; izboljšanje z imunosupresivnimi zdravili (glejte poglavje 4.4).

**** Redko so poročali o navideznem sindromu preobčutljivosti, ki je bil povezan s pojavom nekaterih od navedenih značilnosti: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečana ESR, artritis in artralgijska, urtikarija, občutljivost na svetlobo, povišana telesna temperatura, vročinski oblivi, dispneja in splošno slabo počutje.

***** Pri uporabi statinov, vključno simvastatina, so poročali o povišanju HbA1c in ravni glukoze v serumu na tešče.

Pri nekaterih statinih so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami
- spolna disfunkcija
- sladkorna bolezen (diabetes mellitus): pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM >30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi).

Pediatrična populacija

V 48 tednov trajajoči raziskavi, v katero so bili vključeni otroci in mladostniki (dečki na 2. ali višji stopnji po Tannerju ter deklice, ki so bile vsaj eno leto po prvi menstruaciji), stari 10 – 17 let s heterozigotno dedno hiperholesterolemijo (n = 175), je bil profil varnosti in tolerabilnosti skupine, ki je prejela simvastatin, na splošno enak profilu skupine, ki je prejela placebo. Dolgoročni učinki na telesni, intelektualni in spolni razvoj niso znani. Po enem letu zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1) zaenkrat ni na voljo dovolj podatkov.

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: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Do sedaj so poročali o majhnem številu primerov prevelikega odmerjanja. Največji zaužiti odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Pri prevelikem odmerjanju posebnega zdravljenja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatske in podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila, Zaviralci reduktaze HMG-CoA
Oznaka ATC: C10A A01

Mehanizem delovanja

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je neaktivni lakton, hidrolizira v jetrih do ustrezne aktivne betahidroksi kisline, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, ki je začetna in na hitrosti omejujoča stopnja biosinteze holesterola.

Raziskave so pokazale, da simvastatin zniža normalne in zvišane koncentracije holesterola LDL. Holesterol LDL se tvori iz lipoproteina zelo nizke gostote (very-low-density lipoprotein – VLDL), presnovi pa se predvsem preko LDL-receptorjev z veliko afiniteto. Mehanizem, s katerim simvastatin znižuje LDL, lahko vključuje tako znižanje koncentracije VLDL-holesterola kot indukcijo LDL-receptorja, kar vodi v zmanjšano nastajanje in povečano presnovo LDL-holesterola. Med zdravljenjem s simvastatinom se znatno zniža tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno zviša koncentracijo HDL-C in zniža koncentracijo trigliceridov (TG) v plazmi. Posledično se znižajo razmerja celokupnega holesterola in HDL-holesterola ter LDL-holesterola in HDL-holesterola.

Klinična učinkovitost in varnost

Veliko tveganje za koronarno srčno bolezen (KSB) ali obstoječa koronarna srčna bolezen

V raziskavi Heart Protection Study (HPS) so ugotavljali učinek zdravljenja s simvastatinom pri 20.536 bolnikih (starih 40 – 80 let) s hiperlipidemijo ali brez nje, s koronarno srčno boleznijo, drugo okluzivno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo. V tej študiji so v povprečju 5 let 10.269 bolnikov zdravili s simvastatinom v odmerkih 40 mg/dan, 10.267 bolnikov pa je prejelo placebo. Ob začetku zdravljenja je 6.793 bolnikov (33 %) imelo koncentracije LDL-C pod 116 mg/dl, 5.063 bolnikov (25 %) med 116 mg/dl in 135 mg/dl, 8.680 bolnikov (42 %) pa nad 135 mg/dl.

V primerjavi s placebom je zdravljenje s simvastatinom v odmerkih 40 mg/dan pomembno zmanjšalo tveganje za skupno umrljivost (12,9 % pri bolnikih, ki so jih zdravili s simvastatinom [1.328 bolnikov], 14,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo [1.507 bolnikov]; $p = 0,0003$) zaradi 18-odstotnega zmanjšanja umrljivosti zaradi koronarnih bolezni (5,7 % [587 bolnikov] napram 6,9 % [707 bolnikov]; $p = 0,0005$; skupno zmanjšanje tveganja je znašalo 1,2 %). Zmanjšanje umrljivosti zaradi nevaskularnih razlogov ni doseglo statistično pomembne vrednosti.

Simvastatin je za 27 % ($p < 0,0001$) zmanjšal tudi tveganje za hude koronarne dogodke (skupna končna točka raziskave, ki sta jo tvorila srčni infarkt brez smrtnega izida ali smrt zaradi koronarne bolezni). Simvastatin je zmanjšal potrebo po revaskularizacijskih posegih na srcu (vključno z premostitvijo koronarne arterije in perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ($p < 0,0001$) ter revaskularizacijskih posegih na perifernem ožilju in drugih mestih, razen na srcu, za 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin je zmanjšal tveganje za možgansko kap za 25 % ($p < 0,0001$), kar gre na račun 30 % zmanjšanja ishemične kapi ($p < 0,0001$). Nadalje je simvastatin znotraj podskupine bolnikov s sladkorno boleznijo za 21 % ($p = 0,0293$) zmanjšal tveganje za razvoj makrovaskularnih zapletov, vključno s postopki revaskularizacije perifernih žil (kirurški poseg ali angioplastija), amputacijo spodnjih okončin in razjedami na nogah. Proporcionalno zmanjšanje pogostosti zapletov je bilo podobno v vseh podskupinah bolnikov, vključno s tistimi brez koronarne bolezni, ki pa so imeli cerebrovaskularno bolezen ali periferno arterijsko bolezen, pri moških in ženskah, starih manj ali več kot 70 let ob vstopu v študijo, s hipertenzijo ali brez nje, in zlasti pri tistih, pri

katerih je ob začetku študije bila koncentracija holesterola LDL pod 3,0 mmol/l.

V raziskavi Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) so učinek zdravljenja s simvastatinom na skupno umrljivost ocenili pri 4.444 bolnikih s koronarno srčno boleznijo in začetno vrednostjo skupnega holesterola med 212 in 309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). V tej večcentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so bolnike z angino pectoris ali po srčnem infarktu (MI) v povprečju 5,4 let zdravili z dieto, s standardno oskrbo in bodisi s simvastatinom v odmerkih 20–40 mg/dan (n = 2.221) ali s placebom (n = 2.223). Simvastatin je zmanjšal tveganje za smrt za 30 % (skupno zmanjšanje tveganja je znašalo 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi koronarne srčne bolezni se je zmanjšalo za 42 % (skupno zmanjšanje tveganja je znašalo 3,5 %). Simvastatin je za 34 % zmanjšal tudi tveganje za hude koronarne dogodke (smrt zaradi koronarne srčne bolezni in v bolnišnici potrjenega tihega srčnega infarkta brez smrtnega izida). Nadalje je simvastatin pomembno zmanjšal tveganje za cerebrovaskularne dogodke s smrtnim izidom ali brez njega (možganske kapi in prehodni ishemični napadi) za 28 %. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v umrljivosti zaradi nekardiovaskularnih vzrokov.

Študija SEARCH (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) je ocenila učinek zdravljenja s simvastatinom 80 mg v primerjavi z 20 mg (mediano spremljanje 6,7 let) o pomembnih žilnih dogodkih (MVEs; opredeljen kot smrtna bolezen srca in ožilja, ne-smrtni MI, koronarni postopek revaskularizacije, nesmrtna ali smrtna kap ali postopek periferne revaskularizacije) pri 12.064 bolnikih s srčnim infarkt. V pojavnosti MVEs med 2 skupinama ni bilo bistvene razlike; simvastatin 20 mg (n = 1553; 25,7%) v primerjavi s simvastatinom 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, 95 % CI: 0,88-1,01. Absolutna razlika v LDL-C med obema skupinama tekom študije je bila $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Varnostni profili so bili podobni med obema skupinama, le da je bila pojavnost miopatije približno 1,0% pri bolnikih, ki so jemali simvastatin 80 mg, v primerjavi z 0,02% pri bolnikih, ki so jemali 20 mg. Približno polovica primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1%.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V primerjalnih študijah varnosti in učinkovitosti simvastatina v odmerkih po 10, 20, 40 in 80 mg dnevno pri bolnikih s hiperholesterolemijo je bilo znižanje koncentracije holesterola LDL 30, 38, 41 in 47%. V študijah, kjer so bolniki s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo prejeli odmerke simvastatina v višini 40 mg in 80 mg, je bilo povprečno znižanje koncentracije trigliceridov 28 in 33% (placebo: 2%), povprečni porast koncentracije holesterola HDL pa 13 in 16% (placebo: 3%).

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi, je bilo 175 bolnikov (99 dečkov, 2. ali višja stopnja po Tannerju, ter 76 deklic, vsaj eno leto po prvi menstruaciji), starih 10–17 let (povprečna starost 14,1 let) s heterozigotno dedno hiperholesterolemijo (HeFH), naključno razvrščenih v skupini, ki sta 24 tednov prejeli bodisi simvastatin ali placebo (osnovna raziskava). Pogoji za vključitev v raziskavo so bile LDL-C ravni, ki so v osnovi znašale med 160 in 400 mg/dl ter LDL-C raven > 189 mg/dl pri vsaj enem od staršev. Odmerek simvastatina (enkrat na dan dan, zvečer) je bil 10 mg prvih 8 tednov, 20 mg drugih 8 tednov in 40 mg v nadaljevanju. Po 24 tednih se je 144 bolnikov odločilo za nadaljevanje zdravljenja in so prejeli 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je pomembno znižal plazemske ravni LDL-C, TG, in Apo B. Rezultati podaljšane zdravljenja so bili pri 48 tednih primerljivi rezultatom, opaženim v osnovni raziskavi.

Po 24 tednih zdravljenja je povprečna dosežena vrednost LDL-C v skupini, ki je prejela 40 mg simvastatina, znašala 124,9 mg/dl (razpon: 64,0–289,0 mg/dl), v skupini, ki je prejela placebo pa 207,8 mg/dl (razpon: 128,0–334,0 mg/dl).

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (z odmerki, ki so se povečevali od 10, 20 in do 40 mg dnevno v 8-tedenskih časovnih intervalih) je simvastatin znižal povprečno vrednost LDL-C za 36,8 % (placebo: 1,1-odstotno zvišanje od začetne vrednosti), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), in srednje vrednosti TG za 7,9 % (placebo: 3,2 %) ter zvišal povprečne ravni HDL-C za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgoročni pozitivni vplivi simvastatina na srčno-žilne dogodke pri otrocih s HeFH niso znani.

Varnosti in učinkovitost dnevni odmerki, višji od 40 mg, pri otrocih s heterozigotno dedno hiperholesterolemijo niso preučevali. Dolgoročne učinkovitosti zdravljenja s simvastatinom v otroštvu za zmanjševanje obolenosti in smrtnosti v odrasli dobi niso ugotovili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktivni lakton, ki se *in vivo* hitro hidrolizira v ustrezno betahidroksi kislino, ta pa je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka večinoma v jetrih. Hitrost hidrolize v plazmi človeka je majhna.

Farmakokinetične lastnosti so ocenjevali pri odraslih. Podatki o farmakokinetičnih lastnostih za otroke in mladostnike ne obstajajo.

Absorpcija

Simvastatin se pri človeku dobro absorbira in se v veliki meri presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Izločanje v jetrih je odvisno od jetrnega krvnega pretoka. Jetra so tudi prvo mesto delovanja aktivne oblike. Po peroralnem odmerku je bila razpoložljivost betahidroksi kisline v sistemskem krvnem obtoku manj kot 5 % odmerka. Največja koncentracija aktivnih zaviralcev v plazmi je dosežena po približno 1–2 urah po odmerjanju simvastatina. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Raziskave farmakokinetike enkratnih in večkratnih odmerkov simvastatina so pokazale, da se po večkratnih odmerkih zdravilo ne akumulira.

Porazdelitev

Vezava simvastatina in njegovih aktivnih presnovkov na beljakovine je > 95 %.

Izločanje

Simvastatin je substrat encima CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina v plazmi človeka so betahidroksi kislina in štiri drugi aktivni presnovki. Po peroralnem odmerku radioaktivnega simvastatina pri človeku se je v 96 urah 13 % radioaktivnosti izloči v urinu in 60 % v blatu. Količina, ki se izloči v blatu, je seštevek količine, ki se je absorbirala v žolč, in količine neabsorbiranega zdravila. Po intravenskem injiciranju presnovka betahidroksi kisline je povprečni razpolovni čas izločanja 1,9 ure. V obliki zaviralcev se v urinu izloči samo 0,3 % intravenskega odmerka.

Simvastatin v obliki kisline aktivno privzemajo hepatociti preko prenašalca OATP1B1. Simvastatin je substrat efluksnega prenašalca BCRP.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizem

Prenašalci gena SLCO1B1, alela c.521T>C, imajo nižjo aktivnost OATP1B1. Izpostavljenost (AUC) glavnemu aktivnemu presnovku, simvastatinu v obliki kisline, je 120 % pri heterozigotnih prenašalcih (CT) alela C in 221 % pri homozigotnih prenašalcih (CC) v primerjavi z bolniki, ki imajo najpogostejši genotip (TT). Pri evropski populaciji je pogostnost alela C 18 %. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 je povečano tveganje za izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glede na običajne študije pri živalih o farmakodinamiki, toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti, ni drugih tveganj za bolnika, ki bi jih lahko pričakovali na račun farmakoloških mehanizmov. Pri maksimalnih toleriranih odmerkih tako pri podganah kot pri kuncih simvastatin ni povzročal okvar ploda, ni vplival na plodnost, sposobnost razmnoževanja ali neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro Simvastatin Lek 10 mg filmsko obloženih tablet:

Predgeliran škrob
Laktoza monohidrat
Mikrokristalna celuloza
Butilhidroksianizol (E320)
Askorbinska kislina (E300)
Citronska kislina monohidrat (E330)
Magnezijev stearat

Jedro Simvastatin Lek 20 mg/40 mg filmsko obloženih tablet:

Predgeliran škrob
Laktoza monohidrat
Mikrokristalna celuloza
Butilhidroksianizol (E320)
Citronska kislina monohidrat (E330)
Magnezijev stearat

Filmska obloga:

Hipromeloza
Smukec
Titanov dioksid (E171)

dodatno pri Simvastatin Lek 10 mg/20 mg filmsko obloženih tabletah

Rdeči železov oksid (E172)
Rumeni železov oksid (E172)

dodatno pri Simvastatin Lek 40 mg filmsko obloženih tabletah

Rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti:

10 mg, 20 mg in 40 mg

3 leta

Vsebniki:

10 mg

2 leti

20 mg, 40 mg

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vsebniki:

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (Al/PVC)

Velikosti pakiranj: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50 x 1, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.

Polietilenski vsebnik za tablete s pokrovčkom na navoj

Velikosti pakiranj: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100, 120 in 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/01421/001-072

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 11. 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 1. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 7. 2018