

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vabadin 10 mg filmsko obložene tablete

Vabadin 20 mg filmsko obložene tablete

Vabadin 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta Vabadin 10 mg vsebuje 10 mg simvastatina.

Vsaka tableta vsebuje 65,73 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta Vabadin 20 mg vsebuje 20 mg simvastatina.

Vsaka tableta vsebuje 131,46 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta Vabadin 40 mg vsebuje 40 mg simvastatina.

Vsaka tableta vsebuje 262,92 mg laktoze monohidrata.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete

Vabadin 10 mg tablete so breskove barve, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z zarezo na eni strani;

tableta se lahko deli na enaki polovici.

Vabadin 20 mg tablete so rumeno-rjave barve, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z zarezo na eni strani;

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Vabadin 40 mg tablete so opečnato-rdeče barve, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodatno zdravljenje ob dieti, kadar odziv na dieto ali drugo nefarmakološko zdravljenje (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne teže) ne zadostuje.

Zdravljenje homozigotne familiarne hiperholesterolemije kot dodatek dieti in drugim načinom zdravljenja za zmanjševanje koncentracije lipidov (npr. afereza LDL), ali kadar taki načini zdravljenja niso primerni.

Preprečevanje kardiovaskularnih obolenj

Zmanjšanje smrtnosti in obolevnosti zaradi kardiovaskularnih obolenj pri bolnikih z očitnim ateroskleroznim kardiovaskularnim obolenjem ali sladkorno boleznijo, z normalnimi ali

povečanimi koncentracijami holesterola, kot dodatek k odpravljanju drugih dejavnikov tveganja in drugim kardioprotektivnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Velikost odmerkov se giblje od 5 do 80 mg/dan peroralno, v enkratnem odmerku, ki ga bolniki vzamejo zvečer. Prilagajanje odmerkov, če je potrebno, je treba izvajati v časovnih presledkih najmanj 4 tedne, do največjega odmerka 80 mg/dan, v enkratnem odmerku, ki ga bolniki vzamejo zvečer. Odmerek 80 mg je priporočljiv le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem kardiovaskularnih zapletov, ki ciljev zdravljenja niso dosegli z manjšimi odmerki in pri katerih je pričakovano, da bodo koristi odtehtale možna tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hiperholesterolemija

Pri bolniku je treba začeti z običajno dieto za zmanjševanje koncentracije holesterola, s tako dieto pa mora nadaljevati ves čas zdravljenja s simvastatinom. Običajni začetni odmerek je 10 do 20 mg/dan, v enkratnem odmerku zvečer. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno obsežno zmanjšanje koncentracije LDL- holesterola (za več kot 45%), lahko začetni odmerek znaša 20 do 40 mg/dan, v enkratnem odmerku zvečer. Če je potrebno, je treba odmerek prilagoditi tako, kot je opisano zgoraj.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

Na temelju rezultatov nadzorovane klinične raziskave je priporočeni odmerek simvastatina 40 mg/dan zvečer ali 80 mg/dan, razdeljen na tri odmerke: 20 mg, 20 mg, in večerni odmerek 40 mg. Simvastatin je treba uporabljati kot dodatek k drugim načinom zniževanja ravni lipidov (npr. afereza LDL) pri teh bolnikih, ali če taki načini zdravljenja niso na razpolago.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Pri bolnikih, pri katerih je nevarnost pojava koronarne srčne bolezni velika (CHD – coronary heart disease s hiperlipidemijo ali brez nje), je običajen odmerek simvastatina 20 do 40 mg/dan v enkratnem odmerku zvečer. Zdravljenje se lahko začne skupaj z dieto in programom telesne vadbe. Če je potrebno, je treba odmerek prilagoditi tako, kot je opisano zgoraj.

Sočasno zdravljenje

Simvastatin je učinkovit sam ali v kombinaciji s sekvestranti žolčnih kislin. Odmerjati ga je treba več kot 2 uri pred dajanjem ali več kot 4 ure po dajanju sekvestrantov žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil, druge fibrate (z izjemo fenofibrata), odmerek simvastatina ne sme presegati 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo amiodaron ali verapamil, odmerek simvastatina ne sme presegati 20 mg/dan. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Vabadin jemljejo diltiazem ali amlodipin, odmerek zdravila Vabadin ne sme preseči 40 mg na dan. (Glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Odmerjanje pri zmanjšanem delovanju ledvic

Pri bolnikih z zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba skrbno pretehtati uporabo odmerkov, večjih od 10 mg/dan, in če se izkaže, da so taki odmerki nujni, jih je treba uporabljati zelo previdno.

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih (v starosti od 10 do 17 let)

Za otroke in mladostnike (fante s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so vsaj eno leto po menarhi, starost od 10 do 17 let) s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo je običajni priporočeni začetni odmerek 10 mg enkrat na dan zvečer. Pred uvedbo zdravljenja s simvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, s katero morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočeni razpon odmerkov je od 10 do 40 mg na dan; največji priporočeni odmerek je 40 mg/dan. Odmerke je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na priporočeni cilj zdravljenja, skladno s priporočili za pediatrično zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Prilagoditve je treba narediti v presledkih 4 tedne ali več.

Izkušnje s simvastatinom pri otrocih pred puberteto so omejene.

Uporaba zdravila pri starejših osebah

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za simvastatin ali katerokoli pomožno snov
- Aktivno obolenje jeter ali nepojasnjene, dolgo časa prisotne povečane koncentracije transaminaz v serumu
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, flukonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV (npr. nelfinavir), eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 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 z bolečinami v mišicah, njihovo občutljivostjo ali šibkostjo, pri čemer je raven kreatinske kinaze (CK) več kot desetkrat večja od zgornje normalne meje (ZNM). Miopatija se včasih pojavi v obliki rabdomiolize z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, ki spremlja mioglobinurijo. Zelo redko je prišlo do smrti. Tveganje za pojav miopatije povečujejo visoke ravni zaviralne aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi.

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize odvisno od odmerka. Na podlagi baze podatkov iz kliničnih preskušanj, v katerih je bilo s simvastatinom zdravljenih 41.413 bolnikov, od katerih je bilo 24.747 (približno 60%) vključenih v študije z medianim spremljanjem vsaj 4 leta, je incidenca pojavljanja miopatije znašala približno 0,03% pri odmerku 20 mg/dan, 0,08% pri odmerku 40 mg/dan, in 0,61% pri odmerku 80 mg/dan. V teh kliničnih preizkušanjih so bolnike skrbno spremljali, nekatera zdravila, ki so udeležena pri medsebojnih učinkih, pa so bila izključena.

V kliničnem preskušanju, v katerem so bolnike z anamnezo miokardnega infarkta zdravili s simvastatinom 80 mg/dan (povprečno spremljanje 6,7 leta), je bila incidenca miopatije približno 1,0 % (v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, zdravljenih z 20 mg/dan). Približno

polovica teh primerov miopatij se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Incidenca miopatije v vsakem nadaljnjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 % (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Merjenje kreatinske kinaze

Kreatinske kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti kateregakoli možnega drugega vzroka za povečanje ravni CK, ker to lahko oteži interpretacijo rezultatov. Če so izhodiščne ravni CK pomembno povečane ($> 5 \times \text{ZNM}$), je treba ravni v naslednjih 5 do 7 dneh ponovno izmeriti za potrditev rezultatov.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje s simvastatinom, ali bolnike, katerim se odmerek simvastatina povečuje, je treba obvestiti o tveganju za pojav miopatije in jim svetovati, naj o kakršnikoli nerazložljivi bolečini v mišicah, njihovi občutljivosti in šibkosti, nemudoma obvestijo zdravnika.

Pri bolnikih, pri katerih so prisotni dejavniki za nagnjenost k pojavu rabdomiolize, je potrebna previdnost. Da bi določili referenčno izhodiščno vrednost, je pred začetkom zdravljenja treba izmeriti raven CK v naslednjih primerih:

- starejši bolniki (starost nad 65 let)
- ženski spol
- bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic
- nenadzorovan hipotiroidizem
- prirojena obolenja mišic v osebni ali familiarni anamnezi
- škodljivi vplivi statinov ali fibratov na mišice v preteklosti
- zloraba alkohola.

V takih primerih je priporočljivo pretehtati z zdravljenjem povezano tveganje in njegove morebitne prednosti ter klinično nadzorovati bolnika. Če je pred tem pri bolniku ob uporabi fibrata ali statina prišlo do obolenja mišic, je treba zdravljenje z drugo snovjo iz iste skupine zdravil začeti previdno. Če so izhodiščne ravni CK pomembno povečane ($> 5 \times \text{ZNM}$), se z zdravljenjem ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Če pri bolniku med zdravljenjem s statinom pride do pojava bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, je treba izmeriti ravni CK. Če so kljub odsotnosti naporne telesne dejavnosti te ravni pomembno povečane ($> 5 \times \text{ZNM}$), je treba z zdravljenjem prekiniti. Če so z mišicami povezani simptomi hudi in vsakodnevno povzročajo težave, je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja tudi kadar so ravni CK $< 5 \times \text{ZNM}$. Če obstaja sum, da gre za miopatijo iz kakršnegakoli drugega vzroka, je treba z zdravljenjem prekiniti.

Če bolezenski znaki izginejo in se ravni CK vrnejo na normalno vrednost, lahko pride v poštev ponoven začetek zdravljenja s tem statinom ali začetek zdravljenja z drugim statinom ob najmanjših odmerkih in ob skrbnem spremljanju bolnika.

Pri bolnikih, ki so jim odmerek postopoma povečevali do odmerka 80 mg, so zabeležili večji delež miopatije (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je periodično merjenje CK, saj lahko koristi za odkritje subkliničnih primerov miopatije. Vendar ni zagotovila, da bo takšno spremljanje preprečilo miopatijo.

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred vnaprej dogovorjenim večjim kirurškim posegom ali v primeru, da nenadoma pride do stanja, ki zahteva obsežnejši zdravniški ali kirurški poseg.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za pojav miopatije, do katere pride zaradi medsebojnih delovanj med zdravili (glejte tudi poglavje 4.5).

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize je močno povečano pri sočasni uporabi simvastatina skupaj z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (kot so itraconazol, ketokonazol, flukonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir nefazodon), pa tudi gemfibrozila, ciklosporina in danazola (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize je povečano tudi pri sočasni uporabi drugih fibratov, ali pri sočasni uporabi amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje se poveča s sočasno uporabo diltiazema ali amlodipina z 80 mg simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5).. Tveganje za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline s statini (glejte poglavje 4.5).

Zato je, kar zadeva zaviralce encima CYP3A4, sočasna uporaba simvastatina obenem z itraconazolom, ketokonazolom, flukonazolom, posakonazolom, zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom, kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z itraconazolom, ketokonazolom, flukonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba v tem obdobju zdravljenje s simvastatinom prekiniti. Poleg tega je treba biti previden tudi pri kombiniranju simvastatina z nekaterimi drugimi, manj močnimi zaviralci encima CYP3A4: ciklosporinom, verapamilom in diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izogibati se je treba sočasnemu uživanju soka grenivke in simvastatina.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, kot so ciklosporin, danazol ali gemfibrozil, odmerki simvastatina ne sme presegati 10 mg dnevno. Sočasni uporabi simvastatina in gemfibrozila se je treba izogibati, razen kadar je verjetno, da bodo prednosti odtehtale povečano tveganje, ki je povezano s to kombinacijo zdravil. Prednosti sočasne uporabe 10 mg simvastatina dnevno skupaj z drugimi fibrati (z izjemo fenofibrata), ciklosporinom ali danazolom je treba skrbno pretehtati ob upoštevanju morebitnih tveganj, povezanih s takimi kombinacijami (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pri predpisovanju fenofibrata skupaj s simvastatinom je potrebna previdnost, ker lahko vsaka od teh dveh učinkovin povzroči miopatijo, kadar se uporablja samostojno.

Sočasni uporabi simvastatina v odmerkih, večjih od 20 mg dnevno, skupaj z amiodaronom ali verapamilom, se je treba izogibati, razen kadar je verjetno, da bodo klinične prednosti odtehtale povečano tveganje za pojav miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi simvastatina v odmerkih nad 40 mg na dan hkrati z diltiazemom ali amlodipinom se je treba izogniti, razen če klinične koristi odtehtajo povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 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; tako zaviralci reduktaze HMG-CoA kot niacin lahko povzročijo miopatijo, tudi če se jih uporablja samostojno.

Če zdravnik razmišlja o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin, mora natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega mora bolnika natančno nadzirati glede mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob spremembi odmerka enega ali drugega zdravila.

Pri vmesni analizi potekajoče študije kliničnih izidov je neodvisni odbor za spremljanje varnosti ugotovil incidenco miopatije, večjo od pričakovane, pri kitajskih bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina in nikotinsko kislino/laropirant 2000 mg/40 mg. Zato je pri zdravljenju kitajskih bolnikov s simvastatinom (zlasti z odmerki 40 mg ali več) potrebna previdnost ob hkratni uporabi z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin. Ker je tveganje miopatije s statini povezano z odmerkom, pri kitajskih bolnikih ni priporočljivo uporabljati 80 mg simvastatina z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin. Ni znano, ali je tveganje miopatije večje tudi pri drugih azijskih bolnikih, zdravljenih s simvastatinom sočasno z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin.

Bolniki, pri katerih je sočasna uporaba fusidne kisline in simvastatina nujna, morajo biti skrbno nadzorovani (glejte poglavje 4.5). Potrebna je presoja o začasni prekinitvi terapije s simvastatinom.

Učinki na jetra

V kliničnih raziskavah je pri majhnem številu odraslih bolnikov, ki so prejeli simvastatin, prišlo do dolgotrajno prisotnih povečanih koncentracij transaminaz v serumu (do 3 x ZNM). Pri teh bolnikih so se po prekinitvi oziroma prenehanju zdravljenja s simvastatinom ravni transaminaz običajno počasi vrstile na vrednosti pred zdravljenjem.

Pred začetkom zdravljenja, pozneje pa kadar je to klinično indicirano, je priporočljivo opraviti preizkuse delovanja jeter. V prvem letu zdravljenja je pri bolnikih, pri katerih se odmerki povečajo na 80 mg, potrebno opraviti dodatno preverjanje delovanja jeter pred začetkom povečevanja odmerka, 3 mesece po povečanju na 80 miligramski odmerek, pozneje pa v rednih časovnih presledkih (na primer vsake pol leta). Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, pri katerih pride do povečanja ravni transaminaz v serumu. Pri teh bolnikih je treba merjenja nemudoma ponoviti, pozneje pa jih izvajati pogosteje. Če se izkaže, da se ravni transaminaz nagibajo k povečevanju, še zlasti če se povečajo na 3 x ZNM in na teh vrednostih vztrajajo, je treba z zdravljenjem s simvastatinom prenehati.

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

Tako kot pri drugih zdravilih za zmanjševanje ravni lipidov, so tudi po zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem (< 3 x ZNM) povečanju ravni transaminaz v serumu. Do teh sprememb je prišlo kmalu po začetku zdravljenja s simvastatinom, pogosto so bile prehodne, niso jih spremljali nikakršni simptomi, zdravljenja pa ni bilo potrebno prekiniti.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med pojavnimi značilnostmi so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih v starosti od 10 do 17 let

Varnost in učinkovitost simvastatina so pri bolnikih, starih od 10 do 17 let s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo ovrednotili v kontroliranem kliničnem preskušanju. Preskušanje je zajelo fante-mladostnike s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so bile vsaj eno leto po menarhi. Profil neželenih učinkov je bil pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin, na splošno podoben kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Odmerkov, večjih od 40 mg pri tej populaciji niso preučevali. V tej omejeni kontrolirani študiji niso ugotovili zaznavnih učinkov na rast ali spolno dozorevanje mladostnikov in mladostnic; prav tako pri mladostnicah niso ugotovili nobenega učinka na dolžino menstruacijskega ciklusa (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Mladostnicam je treba svetovati, naj med zdravljenjem s simvastatinom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, mlajših od 18 let, učinkovitost in varnost za obdobje zdravljenja več kot 48 tednov nista raziskani, zato dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje niso znani. Simvastatin ni raziskan pri bolnikih, mlajših od 10 let. Prav tako ni raziskan pri otrocih pred puberteto in dekletih pred menarho.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije za spremljanje interakcij so se izvajale le na odraslih.

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Medsebojna delovanja z zdravili za zniževanje ravni lipidov, ki lahko, kadar se uporabljajo samostojno, povzročijo miopatijo.

Tveganje za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo, se poveča pri sočasni uporabi fibratov .. Poleg tega obstaja farmakokinetično medsebojno delovanje z gemfibrozilom, kar ima za posledico povečanje ravni simvastatina v plazmi (glejte Farmakokinetična medsebojna delovanja spodaj in poglavji 4.2 in 4.4). Kadar se simvastatin in fenofibrat dajeta sočasno, ni nobenega dokaza za to, da tveganje za pojav miopatije presega vsoto posamičnih tveganj ene in druge učinkovine. Ustrezni podatki o farmakovigilanci in farmakokinetiki za druge fibrate niso na razpolago. Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan) (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Priporočila, ki zadevajo predpisovanje med seboj delujočih učinkovin, so povzeta v razpredelnici spodaj (dodatne podrobnosti so navedene v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Medsebojna delovanja zdravil, povezana s povečanim tveganjem za pojav miopatije/rabdomiolize

Med seboj delujoče učinkovine	Priporočila glede predpisovanja
Močni zaviralci CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol, Flukonazol, Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Zaviralci proteaze virusa HIV (npr. nelfinavir) Nefazodon	Uporaba skupaj s simvastatinom je kontraindicirana
Gemfibrozil	Uporabi se je treba izogibati, vendar če je uporaba neizogibna, ne smemo preseči odmerka 10 mg simvastatina dnevno
Ciklosporin Danazol Drugi fibrati (z izjemo fenofibrata) Niacin (≥ 1 g/dan)	Ne sme se preseči odmerka 10 mg simvastatina dnevno
Amiodaron Verapamil	Ne sme se preseči odmerka 20 mg simvastatina dnevno
Fusidna kislina	Bolniki morajo biti skrbno nadzorovani. Potrebna je presoja o začasni prekinitvi terapije s simvastatinom.
Diltiazem Amlodipin	Ne sme se preseči odmerka 40 mg simvastatina dnevno
Grenivkin sok	Izogibati se je treba uživanja grenivkega soka, kadar se jemlje zdravilo simvastatin

Vplivi drugih zdravil na delovanje simvastatina

Medsebojna delovanja, ki vključujejo zaviralce CYP3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize zaradi povečanja koncentracije HMG-CoA, ki okrepi zaviralno aktivnost reduktaze v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Med take zaviralce spadajo itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaz virusa HIV (npr. nelfinavir) in nefazodon. Sočasno jemanje itrakonazola je imelo za posledico več kot desetkratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini (aktivni beta-hidroksi kislinski presnovek). Telitromicin je povzročil 11 kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini.

Zato je sočasno jemanje simvastatina in itrakonazola, ketokonazola, flukonazola, posakonazola, zaviralcev proteaz virusa HIV (npr. nelfinavira), eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona kontraindicirano. Če se zdravljenju z itrakonazolom,

ketokonazolom, flukonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba v obdobju zdravljenja prenehati z dajanjem simvastatina. Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju simvastatina skupaj z nekaterimi drugimi manj močnimi zaviralci encima CYP3A4: ciklosporinom, verapamilom in diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ciklosporin

Tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize se s sočasnim jemanjem ciklosporina poveča, še zlasti pri večjih odmerkih simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg dnevno. Čeprav mehanizem ni povsem znan, so za ciklosporin ugotovili, da poveča AUC zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Povečanje AUC simvastatinske kisline je verjetno vsaj delno posledica zaviranja encima CYP3A4.

Danazol

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize je povečano pri sočasnem jemanju danazola skupaj z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gemfibrozil

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

Amiodaron

Sočasna uporaba amiodarona in večjih odmerkov simvastatina poveča tveganje miopatije in rabdomiolize (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so miopatijo ugotovili pri 6 % bolnikov, ki so prejeli 80 mg simvastatina in amiodaron. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo amiodaron, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan, razen če klinična korist odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- **Verapamil**

Sočasna uporaba verapamila in 40 mg ali 80 mg simvastatina poveča tveganje miopatije in rabdomiolize (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba verapamila 2,3-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini, domnevno deloma zaradi zaviranja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan, razen če klinična korist odtehta povečano tveganje miopatije in rabdomiolize.

- **Diltiazem**

Sočasna uporaba diltiazema in 80 mg simvastatina poveča tveganje miopatije in rabdomiolize (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba diltiazema ni povečala tveganja miopatije pri bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba diltiazema 2,7-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini, domnevno zaradi zaviranja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo diltiazem, odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg na dan, razen če klinična korist odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

- **Amlodipin**

Bolniki, ki sočasno dobivajo amlodipin in simvastatin 80 mg, imajo večje tveganje miopatije. Sočasna uporaba amlodipina ni povečala tveganja miopatije pri bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina. V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba amlodipina povzročila 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. Zato pri bolnikih, ki sočasno dobivajo

amlodipin, odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg na dan, razen če klinična korist odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Niacin (nikotinska kislina)

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba enega odmerka 2 g nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem in 20 mg simvastatina povzročila zmerno povečanje AUC simvastatina in simvastatinove kisline ter $C_{\max}$ plazemske koncentracije simvastatinove kisline.

Fusidna kislina

Pri sočasnem jemanju fusidne kisline in statinov, vključno s simvastatinom, je povečano tveganje za nastanek miopatije. Poročali so tudi o posameznih primerih rabdomiolize ob uporabi simvastatina. Potrebna je presoja o začasni prekinitvi terapije s simvastatinom. Bolniki, pri katerih je sočasna uporaba simvastatina in fusidne kisline nujna, morajo biti skrbno nadzorovani (glejte poglavje 4.4).

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira citokrom P450 3A4. Sočasno uživanje velikih količin soka grenivke (več kot 1 liter dnevno) in jemanje simvastatina je imelo za posledico 7 kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini. Zaužitje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je prav tako povzročilo 1,9 kratno povečanje. Zato se je treba med zdravljenjem s simvastatinom uživanja grenivkega soka izogibati.

Kolhicin

Med sočasno uporabo kolhicina in simvastatina so bili opisani primeri miopatije, a podatki so omejeni

Rifampicin

Rifampicin je induktor P450 3A4, zato je treba bolnikom, ki dolgotrajno prejemajo rifampicin (npr. za zdravljenje tuberkuloze) hkrati s simvastatinom, kontrolirati koncentracijo holesterola v plazmi. Za zagotovitev zadovoljivega znižanja koncentracije lipidov bo morda potrebna ustrezna prilagoditev odmerka simvastatina. V farmakokinetični študiji zdravih prostovoljcev se je površina pod krivuljo koncentracije simvastatinove kisline po času (AUC) med sočasno uporabo rifampicina zmanjšala za 93 %.

Peroralni antikoagulant

V dveh kliničnih raziskavah, eni na zdravih prostovoljcih, drugi pa na bolnikih s hiperholesterolemijo, je simvastatin v odmerkih od 20 do 40 mg dnevno zmerno okreпил učinek kumarinskih antikoagulantov: protrombinski čas, izražen kot mednarodno normalizirano razmerje (International Normalized Ratio – INR), se je v raziskavi pri prostovoljcih povečal z 1,7 na 1,8, v raziskavi pri bolnikih pa z 2,6 na 3,4. Poročali so o zelo redkih primerih povečanih vrednosti INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba protrombinski čas določiti pred začetkom zdravljenja s simvastatinom, v zgodnjem obdobju zdravljenja pa ga določati dovolj pogosto, da bi se tako prepričali, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko je enkrat zabeležen stabilen protrombinski čas, se lahko protrombinske čase preverja v časovnih presledkih, kakršni so običajno priporočeni za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Če se odmerek simvastatina spremeni, ali če pride do prekinitve zdravljenja,

je treba enak postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki niso jemali antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami v protrombinskem času.

Vplivi simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil.

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba simvastatina med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Varnost pri nosečnicah ni bila dokazana. Nobenih nadzorovanih kliničnih preskušanj s simvastatinom niso opravili pri nosečnicah. Prejeta so bila redka poročila o prirojenih anomalijah po intrauterinem izpostavljanju zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Vendar je v analizi približno 200 nosečnosti, ki so jih spremljali v določenem obdobju, pri katerih so nosečnice bile v prvem trimesečju izpostavljene simvastatinu ali drugemu zelo podobnemu zaviralcu reduktaze HMG-CoA, bila pogostnost pojavljanja kongenitalnih anomalij podobna tisti, ki so jo opazili v splošni populaciji. To število nosečnosti je bilo statistično dovolj veliko za izključitev 2,5-kratnega ali večjega povečanja kongenitalnih anomalij v primerjavi s pogostnostjo pojavljanja v splošni populaciji.

Čeprav ni dokazov za to, da se pogostnost pojavljanja kongenitalnih anomalij pri novorojencih bolnic, ki so prejemale simvastatin ali kakšen drug zelo podoben zaviralec reduktaze HMG-CoA, razlikuje od tiste, ki so jo zaznali v splošni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic s simvastatinom pri zarodku zmanjša ravni mevalonata, ki je prekurzor pri biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato ima prenehanje jemanja zdravil za zmanjševanje ravni lipidov med nosečnostjo navadno le majhen vpliv na dolgoročno tveganje za pojav primarne hiperholesterolemije. Zato se simvastatina ne sme uporabljati pri nosečnicah, pri ženskah, ki poskušajo zanositi, ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje s simvastatinom je treba prekiniti za obdobje trajanja nosečnosti, oziroma za toliko časa, dokler se ne ugotovi, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3 in 5.3.).

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji

Simvastatin nima nikakršnega oziroma ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da so pri izkušnjah z uporabo zdravila po začetku trženja redko poročali o pojavu vrtoglavice.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost pojavljanja spodaj navedenih neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi raziskavami in/ali uporabi zdravila po začetku trženja, so razdeljene glede na oceno pogostnosti njihovega pojavljanja v obsežnih, dolgotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih, med katere sodita raziskava HPS, v kateri je sodelovalo 20.536

bolnikov, in raziskava 4S, v kateri je sodelovalo 4.444 bolnikov (glejte poglavje 5.1). V raziskavi HPS so beležili le resne neželene učinke, kot tudi mialgijo ter povečanje koncentracij transaminaz in CK v serumu. V raziskavi 4S so zabeležili vse spodaj navedene neželene učinke. Če so bile pogostnosti pojavljanja pri jemanju simvastatina manjše ali podobne tistim, ki so jih v teh preizkušanjih opazili pri osebah, ki so prejemale placebo, in če so obstajali podobni spontani dogodki, za katere bi lahko domnevali, da so bili vzročno povezani, so ti neželeni učinki uvrščeni med "redke".

V raziskavi HPS (glejte poglavje 5.1), v kateri je sodelovalo 20.536 bolnikov, ki so prejemali 40 mg simvastatina dnevno (n = 10.269) ali placebo (n = 10.267), sta bila v celotnem obdobju raziskave, ki je v povprečju trajala 5 let, varnostna profila pri bolnikih, ki so prejemali simvastatin v odmerku 40 mg, in pri bolnikih, ki so prejemali placebo, primerljiva. Pogostnosti prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov sta bili primerljivi (4,8 % pri bolnikih, ki so prejemali 40 mg simvastatina v primerjavi s 5,1 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo). Pri bolnikih, ki so prejemali 40 mg simvastatina, je pogostnost pojavljanja miopatije znašala < 0,1%. Povečane ravni transaminaz (> 3 x ZNM, potrjene s ponovljenimi preiskavami) so se pojavile pri 0,21% (n = 21) bolnikov, ki so prejemali 40 mg simvastatina in pri 0,09% (n = 9) bolnikov, ki so prejemali placebo.

Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so razvrščene po naslednji pogostnosti: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$, < $1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$, < $1/100$), redko ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$), zelo redko (< $1/10.000$) neznana pogostost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Redko: anemija

Psihiatrične motnje:

Zelo redko: nespečnost

Bolezni živčevja:

Redko: glavobol, parestezije, vrtoglavica, periferna nevropatija

Zelo redki: okvara spomina

Bolezni prebavil:

Redko: zaprtje, bolečine v trebuhu, napenjanje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redko: hepatitis ali zlatenica

Zelo redko: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja:

Redko: kožni izpuščaji, pruritus, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti:

Redko: miopatija* (vključno z miozitisom), rabdomioliza z akutno odpovedjo ledvic ali brez nje (glejte poglavje 4.4), mialgija, krči v mišicah

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Redko: astenija

Redko so poročali o navideznem sindromu preobčutljivosti, ki je bil povezan s pojavom nekaterih izmed naslednjih simptomov: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija (polymyalgia rheumatica), dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečana hitrost sedimentacije eritrocitov, artritis in artralgiya, koprivnica, občutljivost za svetlobo, povišana telesna temperatura, zardevanje, dispneja in občutek slabosti.

Preiskave:

Redko: povečane vrednosti transaminaz v serumu (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama-glutamil transpeptidaza) (glejte poglavje 4.4 Učinki na jetra), povečane vrednosti alkalne fosfataze; povečane vrednosti CK v serumu (glejte poglavje 4.4).

Naslednji neželeni učinki so opisani z nekaterimi statini:

- motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami
- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4)

Otroci in mladostniki (v starosti od 10 do 17 let):

Opravljen je bila 48-tedenska študija, ki je zajela otroke in mladostnike (fante s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so bila vsaj eno leto po menarhi), stare od 10 do 17 let s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo ($n = 175$). V tej študiji sta bila varnost in prenašanje v skupini, ki je prejela simvastatin, na splošno podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. Dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje niso znani. Trenutno po enoletnem zdravljenju še ni dovolj podatkov (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do zdaj so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja; največji zaužiti odmerek je znašal 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: Zaviralci reduktaze HMG CoA

Oznaka ATC: C10AA01

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira do ustrezne aktivne beta-hidroksi kisline, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, začetno in hitro omejujočo stopnjo v biosintezi holesterola.

Raziskave so pokazale, da simvastatin zmanjša tako normalne kot tudi povečane koncentracije LDL holesterola. LDL se tvori iz lipoproteina zelo majhne gostote (very-low density protein - VLDL), razgrajuje pa ga predvsem receptor za LDL z veliko afiniteto. Pri mehanizmu, po katerem simvastatin zmanjšuje koncentracijo LDL, sta lahko vpleteni tako zmanjšanje koncentracije VLDL holesterola (VLDL holesterola) kot tudi indukcija receptorja za LDL, kar ima za posledico zmanjšano nastajanje in povečanje razgradnje LDL holesterola. Med zdravljenjem s simvastatinom se poleg tega znatno zmanjša raven apolipoproteina B. Poleg tega simvastatin zmerno poveča koncentracijo HDL holesterola in zmanjša koncentracijo trigliceridov (TG) v plazmi. Zaradi teh sprememb se razmerja med skupnim in HDL holesterola, ter LDL- in HDL holesterola, zmanjšajo.

Veliko tveganje za pojav koronarne srčne bolezni (CHD) ali obstoječa koronarna srčna bolezen

V raziskavi Heart Protection Study (HPS) so ugotavljali učinke zdravljenja s simvastatinom pri 20.536 bolnikih (starih od 40 do 80 let), s hiperlipidemijo ali brez nje, in s koronarno srčno boleznijo, drugo okluzivno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo. V tej raziskavi se je v povprečju pet let 10.269 bolnikov zdravilo 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 holesterola pod 116 mg/dl; 5.063 bolnikov (25%) med 116 mg/dl in 135 mg/dl, 8680 bolnikov (42%) pa je imelo koncentracije LDL holesterola nad 135 mg/dl.

V primerjavi s placebom je zdravljenje s simvastatinom v odmerkih 40 mg/dan pomembno zmanjšalo tveganje, da pride do smrti iz kateregakoli vzroka (1328 [12,9%] pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin, 1507 [14,7%] pri bolnikih, ki so prejeli placebo; $p = 0,0003$), zaradi 18-odstotnega zmanjšanja umrljivosti zaradi koronarnih bolezni (587 [5,7%] nasproti 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; skupno zmanjšanje tveganja je znašalo 1,2%). Zmanjšanje umrljivosti zaradi nevaskularnih vzrokov ni bilo statistično značilno. Simvastatin je za 27% ($p < 0,0001$) zmanjšal tudi tveganje za pojav hudih koronarnih dogodkov (skupna končna točka raziskave, ki sta jo predstavljala miokardni infarkt brez smrtnega izida ali smrt zaradi koronarne bolezni). Simvastatin je zmanjšal potrebo po revaskularizacijskih posegih na srcu (vključno z vstavitvijo obvoda pri koronarni arteriji in perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30% ($p < 0,0001$) in potrebo po revaskularizacijskih posegih na perifernem ožilju in drugih mestih z izjemo koronark za 16% ($p = 0,006$). Simvastatin je zmanjšal nevarnost, da bi prišlo do možganske kapi za 25% ($p < 0,0001$), kar je mogoče pripisati 30 odstotnemu zmanjšanju pojavljanja kapi zaradi ishemije ($p < 0,0001$). 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 angioplastika), amputacije spodnjih okončin in razjedami na nogah. Proporcionalno zmanjšanje pogostnosti pojavljanja zapletov je bilo podobno v vseh podskupinah v raziskavi sodelujočih bolnikov, vključno s tistimi brez koronarne bolezni, ki pa so imeli cerebrovaskularno obolenje ali obolenje perifernih arterij, pri moških in ženskah, starih bodisi manj ali več kot 70 let ob vstopu v raziskavo, s hipertenzijo ali brez nje, in zlasti pri tistih, pri katerih je ob vključitvi v raziskavo koncentracija LDL holesterola znašala manj kot 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 raziskavi so bolnike z angino pectoris ali s predhodnim miokardnim infarktom (MI) zdravili z dieto, običajno nego, in s simvastatinom v odmerkih 20-40 mg/dan ($n=2.221$) ali s placebom ($n=2.223$), pri čemer

je zdravljenje v povprečju trajalo 5,4 let. 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 pojav hudih koronarnih dogodkov (smrt zaradi koronarne srčne bolezni obenem z v bolnišnici potrjenim, tihim miokardnim infarktom brez smrtnega izida). Nadalje je simvastatin pomembno zmanjšal nevarnost za pojav cerebrovaskularnih dogodkov s smrtnim izidom ali cerebrovaskularnih dogodkov, pri katerih so bolniki preživeli (možganska kap in prehodni ishemični napadi), za 28%. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v umrljivosti zaradi nekardiovaskularnih vzrokov.

Študija SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) je ocenila vpliv zdravljenja s simvastatinom 80 mg v primerjavi z 20 mg (mediano spremljanje 6,7 leta) na hude žilne dogodke (opredeljeni so bili kot koronarna bolezen s smrtnim izidom, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarni revaskularizacijski posegi, možganska kap s smrtnim izidom ali brez njega, ali periferni revaskularizacijski poseg) pri 12.064 bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta. Incidenca hudih žilnih dogodkov se med obema skupinama ni značilno razlikovala; simvastatin 20 mg (n = 1553, 25,7 %) v primerjavi s simvastatinom 80 mg (n = 1477, 24,5 %), relativno tveganje 0,94, 95 % IZ: od 0,88 do 1,01. Absolutna razlika holesterola LDL med obema skupinama je bila v teku študije $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Varnostne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne, razen da je bila incidenca miopatije med bolniki, ki so jemali simvastatin 80 mg, približno 1,0 %, pri bolnikih, ki so jemali 20 mg, pa 0,02 %. Približno polovica teh primerov miopatij se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Incidenca miopatije v vsakem nadaljnjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V raziskavah, v katerih so primerjali učinkovitost in varnost simvastatina v odmerkih po 10, 20, 40 in 80 mg dnevno pri bolnikih s hiperholesterolemijo, so povprečna zmanjšanja koncentracij LDL holesterola znašala 30, 38, 41 oziroma 47%. V raziskavah, v katerih so bolniki s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo prejemali simvastatin v odmerkih 40 mg in 80 mg, so mediane vrednosti zmanjšanj koncentracij trigliceridov znašale 28 oziroma 33% (placebo: 2%), povprečna povečanja koncentracij HDL holesterola pa so znašale 13 oziroma 16% (placebo: 3%).

Klinične študije pri otrocih in mladostnikih (v starosti od 10 do 17 let)

Opravljen je bil dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je zajela 175 bolnikov (99 fantov s stopnjo II ali več po Tannerju in 76 deklet, ki so bile vsaj eno leto po menarhi), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (heFH). Bolnike so za 24 tednov (osnovna študija) randomizirali na simvastatin ali placebo. Za vključitev v študijo je morala biti izhodiščna koncentracija holesterola LDL med 160 in 400 mg/dl, vsaj eden od staršev pa je moral imeti koncentracijo holesterola LDL > 189 mg/dl. Odmerjanje simvastatina (enkrat na dan zvečer) je bilo prvih 8 tednov 10 mg, drugih 8 tednov 20 mg in potem 40 mg. Za sodelovanje v 24-tedenskem podaljšanju študije se je odločilo 144 bolnikov, ki so z zdravljenjem nadaljevali in so prejemali 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je statistično značilno znižal koncentracijo holesterola LDL, trigliceridov in Apo B. Rezultati podaljšane študije so bili po 48 tednih primerljivi rezultatom v osnovni študiji. Po 24 tednih zdravljenja je bila povprečna dosežena koncentracija LDL 124,9 mg/dl (razpon: od 64,0 do 289,0 mg/dl) v skupini, ki je prejemala 40 mg simvastatina, in 207,8 mg/dl (razpon: od 128,0 do 334,0 mg/dl) v skupini, ki je prejemala placebo.

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (z naraščajočimi odmerki od 10, 20 in do 40 mg na dan v 8-tedenskih presledkih) je simvastatin zmanjšal povprečno koncentracijo holesterola

LDL za 36,8 % (placebo: 1,1 % porast v primerjavi z izhodiščem) in Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), mediano koncentracijo trigliceridov za 7,9 % (placebo: 3,2 %) in je povečal povprečno koncentracijo HDL za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgotrajne koristi simvastatina glede kardiovaskularnih dogodkov pri otrocih s heFH niso znane.

Varnosti in učinkovitosti odmerkov, večjih od 40 mg na dan, pri otrocih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo niso preučevali. Dolgotrajna učinkovitost zdravljenja s simvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni bila ugotovljena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktiven lakton, ki se *in vivo* hitro hidrolizira v odgovarjajočo beta-hidroksi kislino, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka večinoma v jetrih; hitrost hidrolize v človeški plazmi poteka zelo počasi.

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

Absorbcija

Simvastatin se pri človeku dobro absorbira in se v veliki meri presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Izločanje v jetrih je odvisno od pretoka krvi skozi jetra. Jetra so najpomembnejše mesto delovanja aktivne oblike. Ugotovljeno je bilo, da biološka uporabnost beta-hidroksi kisline v sistemske krvnem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina znaša manj kot 5% odmerka. Največja koncentracija aktivnih zaviralcev v plazmi je dosežena v približno eni do dveh urah po dajanju simvastatina. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika po dajanju enkratnih in večkratnih odmerkov simvastatina je pokazala, da se zdravilo po večkratnem odmerjanju ne kopiči.

Porazdelitev

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

Izločanje

Simvastatin je substrat encima CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Najpomembnejši presnovki simvastatina, prisotni v človeški plazmi, so beta-hidroksi kislina in štirje drugi aktivni presnovki. Po peroralnem dajanju odmerka radioaktivnega simvastatina človeku se v 96 urah 13% radioaktivnosti izloči s sečem, 60% pa z blatom. Količina, ki se izloči v blatu, je seštevku količine, ki se je absorbirala v žolč in količine neabsorbiranega zdravila. Po intravenskem injiciranju presnovka beta-hidroksi kisline je povprečen razpolovni čas izločanja znašal 1,9 ure. Le povprečno 0,3% intravenskega odmerka se je izločilo v seč v obliki zaviralcev.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na temelju običajnih raziskav farmakodinamike, toksičnosti večkratnega odmerjanja, genotoksičnosti in kancerogenosti pri živalih, ni nobenih drugih tveganj za bolnike, razen tistih, ki jih je mogoče pričakovati zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. Pri največjih odmerkih, ki so jih še prenašali tako podgane kot kuni, simvastatin ni povzročil nobenih malformacij pri plodu in ni imel nikakršnega vpliva na plodnost, razmnoževanje ali razvoj novorojenčka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E 460)
preželirani koruzni škrob
butilhidroksianizol (E 320)
butilhidroksitoluen (E 321)
askorbinska kislina (E 300)
citronska kislina (E 330)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551)
smukec (E 553b)
magnezijev stearat (E 470b)

Obloga tablete:

hipromeloza (E 464)
rdeč železov oksid (E 172)
rumen železov oksid (E 172)
trietilcitrat (E 1505)
titanov dioksid (E 171)
smukec (E 553b)
povidon K-30

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravila ne shranjujte pri temperaturi nad 30°C. Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminij pretisni omot(i).
Velikosti pakiranja: 10, 20 in 28 tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Menarini International O.L.S.A.
1, Avenue de la Gare

L-1611 Luksemburg
Luksemburg

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

Vabadin 10 mg, 28 filmsko obloženih tablet: 5363-I-1549/08

Vabadin 20 mg, 28 filmsko obloženih tablet: 5363-I-1550/08

Vabadin 40 mg, 28 filmsko obloženih tablet: 5363-I-1551/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23. 9. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 9. 2010