

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Statex 5 mg filmsko obložene tablete
 Statex 10 mg filmsko obložene tablete
 Statex 20 mg filmsko obložene tablete
 Statex 40 mg filmsko obložene tablete
 Statex 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg simvastatina.
 10 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg simvastatina.
 20 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg simvastatina.
 40 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg simvastatina.
 80 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg simvastatina.

Pomožne snovi

5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 76,63 mg laktoze monohidrata.
 10 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 71,64 mg laktoze monohidrata.
 20 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 142,86 mg laktoze monohidrata.
 40 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 285,76 mg laktoze monohidrata.
 80 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 571,12 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg: rumeno rjave, konveksne, filmsko obložene tablete s premerom 7 mm, z vtisnjanim napisom »7152« na eni strani in »93« na drugi.
 10 mg: svetlo roza, ovalne, filmsko obložene tablete (približno 5 mm – 9 mm) z zarezo na eni strani.
 20 mg: blede rjave, ovalne, filmsko obložene tablete (približno 6 mm – 11 mm) z zarezo na eni strani.
 40 mg: roza, ovalne, filmsko obložene tablete (približno 7 mm – 14 mm) z zarezo na eni strani.
 80 mg: opečnato rdeče, ovalne, filmsko obložene tablete (približno 9 mm – 17 mm) z zarezo na eni strani.
 10 mg, 20 mg, 40 mg in 80 mg tablete se lahko delijo na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesno dejavnost, zmanjšanje telesne mase) ni zadovoljiv.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije kot dodatek dieti in drugim terapijam za zniževanje ravni lipidov (npr. afereza lipoproteinov nizke gostote (LDL - *low-density lipoprotein*) ali

kadar take terapije niso primerne.

Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Zmanjšanje srčno-žilne smrtnosti in obolevnosti pri bolnikih z izraženo srčno-žilno aterosklerozo ali sladkorno boleznijo, z normalnimi ali povišanimi vrednostmi holesterola, kot dodatek urejanju drugih dejavnikov tveganja in drugim terapijam za srčno-žilno zaščito (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Razpon odmerkov je od 5 do 80 mg/dan peroralno, dan kot enkratni odmerek zvečer. Prilagajanje odmerkov, če je potrebno, je treba izvajati v ne manj kot 4 tedenskih presledkih, do največ 80 mg/dan, danega v obliki enkratnega odmerka zvečer. Odmerek 80 mg se priporoča samo za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, ki z uporabo manjših odmerkov niso dosegli cilja zdravljenja in kadar se pričakuje, da bodo koristi zdravljenja odtehtala morebitna tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hiperholesterolemija

Bolniku je treba predpisati standardno dieto za znižanje vrednosti holesterola. Z dieto mora nadaljevati ves čas zdravljenja s simvastatinom. Običajni začetni odmerek je od 10 do 20 mg/dan peroralno, ki se ga da kot enkratni odmerek zvečer. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno veliko znižanje ravni holesterola LDL (več kot 45 %), je lahko začetni odmerek od 20 do 40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Po potrebi se odmerek prilagaja, kot je opisano zgoraj.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na podlagi rezultatov nadzorovane klinične študije je priporočen odmerek simvastatina 40 mg/dan zvečer ali 80 mg/dan, razdeljeno v 3 odmerke: 20 mg, 20 mg in večerni odmerek 40 mg. Simvastatin je treba uporabljati kot dodatek k drugim terapijam za zniževanje ravni lipidov (npr. afereza LDL) pri teh bolnikih ali če tovrstno zdravljenje ni na voljo.

Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Pri bolnikih z velikim tveganjem za koronarno srčno bolezen (CHD - *coronary heart disease*, s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajni odmerek simvastatina od 20 do 40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Zdravljenje z zdravili se lahko začne sočasno z dieto in telesno dejavnostjo. Po potrebi se odmerek prilagaja, kot je opisano zgoraj.

Sočasno zdravljenje

Simvastatin je učinkovit sam ali v kombinaciji z izmenjevalci žolčnih kislin. Odmerjati ga je treba več kot 2 uri prej ali več kot 4 ure po dajanju izmenjevalcev žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil ali druge fibrate (razen fenofibrata), odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo amiodaron ali verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg/dan. Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo diltiazem ali amlodipin, odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Odmerjanje pri insuficienci ledvic

Pri bolnikih z zmerno insuficienco ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) je treba pozorno razmisliti o

uporabi odmerkov večjih od 10 mg/dan in, če se izkaže, da so nujni, le-te uporabljati s previdnostjo.

Uporaba pri starejših bolnikih

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

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

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

Priporočeni razpon odmerkov je od 10 do 40 mg/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).

Odmerjanje je treba prilagajati v 4 tedenskih ali daljših presledkih.

Izkušnje s simvastatinom pri otrocih pred puberteto so omejene.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za simvastatin ali katerokoli pomožno snov.
- Aktivno obolenje jeter ali nepojasnjeno trajno povišanje vrednosti transaminaz v serumu.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze HIV (npr. nelfinavirja), eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Kakor drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA tudi simvastatin občasno povzroči miopatijo, ki se kaže kot bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, pri čemer je vrednost kreatin-fosfokinaze (CPK - *creatine phosphokinase*) za več kot desetkrat višja od zgornje normalne meje (ZNM).

Miopatija se včasih pojavi v obliki rabdomiolize z akutno odpovedjo ledvic ali brez nje, ki je posledica mioglobinurije. Zelo redko je smrtna. Velika zaviralna aktivnost na reduktazo HMG-CoA v plazmi poveča tveganje za pojav miopatije.

Kakor pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA, je tveganje za miopatijo/rabdomiolizo povezano z odmerkom. V podatkovni bazi kliničnih preskušanj o 41.413 bolnikih, ki so dobivali simvastatin (od tega 24.747 bolnikov (približno 60 %) povprečno vsaj 4 leta), je bila incidenca miopatije med uporabo odmerka 20 mg dnevno 0,03 %, pri odmerku 40 mg dnevno 0,08 % in pri odmerku 80 mg dnevno 0,61 %. V teh preskušanjih so bolnike natančno spremljali in nekatera zdravila, ki povzročajo medsebojno delovanje, so bila izključena.

V kliničnem preskušanju, v katerem so bolnike z miokardnim infarktom v anamnezi zdravili z 80 mg simvastatina dnevno (povprečno trajanje 6,7 leta), je bila incidenca miopatije približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so dobivali 20 mg/dan. Približno polovica teh primerov miopatije se je zgodila med prvim letom zdravljenja. Incidenca miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 % (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Merjenje vrednosti kreatin-kinaze

Vrednost kreatin-kinaze (CK - *creatine kinase*) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za povišanje vrednosti kreatin-kinaze, ker je v takem primeru tolmačenje izvida težavno. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze pomembno povišane ($> 5 \times \text{ZNM}$), je treba rezultate potrditi s ponovnimi meritvami v 5 do 7 dneh.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki se začnjo zdraviti s simvastatinom, ali ki jim odmerek simvastatina povečujemo, je treba obvestiti o tveganju za pojav miopatije in jim svetovati, naj o kakršnikoli nepojasneni bolečini v mišicah, občutljivosti ali šibkosti nemudoma obvestijo zdravnika.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za nagnjenost k rabdomiolizi, je potrebna previdnost. Da bi določili referenčno izhodiščno vrednost, je pred začetkom zdravljenja treba izmeriti vrednost kreatin-kinaze v naslednjih primerih:

- starejši bolniki (≥ 65 let),
- ženske,
- okvara ledvic,
- nenadzorovan hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza podedovanih mišičnih motenj,
- škodljivi učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- prekomerno uživanje alkohola.

V takih primerih je treba pretehtati razmerje med tveganjem zdravljenja in njegovimi morebitnimi koristmi. Priporočen je klinični nadzor bolnika. Če je bolnik v preteklosti ob uporabi fibrata ali statina imel boleznimi mišic, je pri uvedbi zdravljenja z drugo zdravilno učinkovino iz te skupine zdravil, potrebna previdnost. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze pomembno povišane ($> 5 \times \text{ZNM}$), se zdravljenja ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Če se pri bolniku med zdravljenjem s statinom pojavijo bolečine v mišicah, čuti šibkost ali ima krče, je treba izmeriti vrednosti kreatin-kinaze. Če so kljub odsotnosti naporene telesne dejavnosti te ravni pomembno povišane ($> 5 \times \text{ZNM}$), je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični bolezenski znaki hudi in povzročajo težave pri vsakdanjih opravilih, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, četudi so vrednosti kreatin-kinaze nižje od 5-kratne ZNM. Zdravljenje je treba prekiniti tudi, če sumimo na miopatijo zaradi kakršnegakoli drugega razloga.

Če bolezenski znaki izginejo in se vrednosti kreatin-kinaze vrnejo na normalno vrednost, lahko pretehtamo ponovno zdravljenje s tem statinom ali začetek zdravljenja z drugim statinom, vendar v najmanjšem odmerku in ob pozornem spremljanju.

Pri bolnikih, ki so jim odmerek povečali na 80 mg, so pogosteje opazili miopatijo (glejte poglavje 5.1). Priporoča se redno merjenje vrednosti kreatin-kinaze, saj je lahko koristno pri prepoznavanju subkliničnih primerov miopatije. Vendar ni zagotovila, da bo tako spremljanje preprečilo pojav miopatije.

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred predvidenim večjim kirurškim posegom ali ob nenadni hujši boleznimi ali operaciji.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za pojav miopatije povzročene z medsebojnim delovanjem z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5)

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pomembno poveča pri sočasni uporabi simvastatina in močnih zaviralcev encima CYP3A4 (kot so itakonazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir), nefazodon), pa tudi gemfibrozila, ciklosporina in danazola (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize se poveča tudi pri sočasni uporabi drugih fibratov ali, če bolnik jemlje večje odmerke simvastatina sočasno z amiodaronom ali verapamilom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje se poveča s sočasnim jemanjem diltiazema ali amlodipina, kadar je odmerek

simvastatina 80 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za pojav miopatije, vključno z rhabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem jemanju fusidne kisline s statini (glejte poglavje 4.5).

Posledično je, kar se tiče zaviralcev encima CYP3A4, sočasna uporaba simvastatina z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavirjem), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Če se zdravljenju z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med tem časom zdravljenje s simvastatinom prekiniti. Poleg tega je potrebna previdnost pri kombiniranju simvastatina z naslednjimi, manj močnimi zaviralci encima CYP3A4: flukonazolom, ciklosporinom, verapamilom in diltiazmom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Sočasnemu uživanju grenivkega soka s simvastatinom se je treba izogibati.

Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo ciklosporin, danazol ali gemfibrozil, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg dnevno. Kombinirani uporabi simvastatina in gemfibrozila se je treba izogibati, razen kadar je verjetno, da bodo koristi odtehtale povečano tveganje, ki ga povzroča ta kombinacija zdravil. Natančno je treba pretehtati razmerje med koristmi kombinirane uporabe 10 mg simvastatina dnevno z drugimi fibrati (razen fenofibrata), ciklosporinom ali danazolom in možnimi tveganji povezanimi z uporabo teh kombinacij (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pri predpisovanju fenofibrata skupaj s simvastatinom je potrebna previdnost, saj lahko obe učinkovini povzročita miopatijo že v monoterapiji.

Kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih, večjih od 20 mg/dan, in amiodarona ali verapamila se je treba izogibati, razen kadar je verjetno, da bodo klinične koristi odtehtale povečano tveganje za pojav miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih, večjih od 40 mg/dan, in diltiazema ali amlodipina se je treba izogibati, razen kadar je verjetno, da bodo klinične koristi odtehtale povečano tveganje za pojav miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Redki primeri miopatije/rhabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan). Obe učinkovini lahko povzročita miopatijo v monoterapiji.

Zdravniki, ki razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in niacinom (nikotinsko kislino) ali zdravili, ki vsebujejo niacin, v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan), morajo pozorno pretehtati razmerje med možnimi koristmi in tveganji ter pozorno spremljati bolnike za pojav kakršnihkoli simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti, zlasti v začetnih mesecih zdravljenja in ob povečanju odmerka kateregakoli od zdravil.

Pri vmesni analizi kliničnih rezultatov študije, ki je še potekala, je neodvisen odbor za preverjanje varnosti zdravil odkril, da je bila incidenca miopatije pri kitajskih bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina in nikotinsko kislino/laropipranat 2000 mg/40 mg, večja od pričakovane. Zato je pri sočasnem dajanju simvastatina (zlasti v odmerkih 40 mg ali več) in niacina (nikotinske kisline) ali zdravil, ki vsebujejo niacin, v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan), kitajskim bolnikom, potrebna previdnost. Ker je tveganje za pojav miopatije pri uporabi statinov povezano z odmerki, se sočasno zdravljenje s simvastatinom v odmerku 80 mg in niacinom (nikotinsko kislino) ali zdravili, ki vsebujejo niacin, v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan), za kitajske bolnike ne priporoča. Ni znano, ali je tveganje za pojav miopatije pri sočasni uporabi simvastatina in niacina (nikotinske kisline) ali drugih zdravil, ki vsebujejo niacin, v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan), večje tudi pri drugih azijskih bolnikih.

Sočasna uporaba simvastatina in fusidne kisline ni priporočena, zato je med uporabo fusidne kisline potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s simvastatinom (glejte poglavje »Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij«).

Učinki na jetra

V kliničnih študijah se je pri nekaj odraslih bolnikih, ki so dobivali simvastatin, pojavilo trajno povišanje vrednosti transaminaz v serumu ($\text{na} > 3 \times \text{ZNM}$). Ko so zdravljenje s simvastatinom ustavili ali prekinili, so vrednosti transaminaz navadno počasi padle na vrednosti pred zdravljenjem.

Pred začetkom zdravljenja in med njim, kadar je klinično indicirano, se priporoča opraviti preizkuse delovanja jeter. Pri bolnikih, ki jim odmerek povečamo na 80 mg/dan, je treba dodatno testiranje opraviti pred tem povečanjem, 3 mesece po povečanju na odmerek 80 mg in potem redno (npr. na pol leta) med prvim letom zdravljenja. Bolnikom, ki se jim vrednost transaminaz v serumu poviša, je treba nameniti posebno pozornost. Pri takšnih bolnikih je treba meritve ponoviti takoj in jih potem izvajati pogosteje. Če se izkaže, da se vrednosti transaminaz še povišujejo; še zlasti, če porastejo na 3-kratno ZNM in povišanje traja, je treba uporabo simvastatina ukiniti.

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

Kakor pri drugih učinkovinah za zniževanje ravni lipidov, so tudi po zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem ($< 3 \times \text{ZNM}$) povišanju vrednosti transaminaz v serumu. Te spremembe so se pojavile kmalu po začetku zdravljenja s simvastatinom, pogosto so bile prehodne, niso jih spremljali nikakršni simptomi in zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov, vključno s simvastatinom, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Njeni simptomi so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in povišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je treba zdravljenje s statini ukiniti.

Sladkorna bolezen (Diabetes Mellitus)

Nekateri dokazi kažejo, da zdravila iz skupine statinov zvišajo raven glukoze v krvi in da lahko pri nekaterih bolnikih, pri katerih je tveganje za sladkorno bolezen v prihodnosti veliko, povzročijo dovolj resno hiperglikemijo, da je zanje primerno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar to tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za žilne bolezni pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, zato to ne predstavlja razloga za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike, ki so v večji nevarnosti (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM $> 30 \text{ kg/m}^2$, zvišana raven trigliceridov, hipertenzija), je treba spremljati klinično in biokemijsko, z upoštevanjem nacionalnih smernic.

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

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih, starih od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo so ocenili v nadzorovanem kliničnem preskušanju. V njem so sodelovali fantje – mladostniki s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so bila vsaj eno leto po menarhi. Profil neželenih učinkov je bil pri bolnikih, ki so dobivali simvastatin, na splošno podoben kot pri tistih, ki so dobivali placebo. **Pri tej populaciji niso raziskali uporabe odmerkov večjih od 40 mg.** V tej omejeni nadzorovani študiji ni bilo zaznavnih učinkov na rast ali spolno dozorevanje mladostnikov in mladostnic. Prav tako pri mladostnicah niso ugotovili nobenega učinka na dolžino menstrualnega 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 nista bili raziskani med več kot 48-tedenskim zdravljenjem, zato dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje niso znani. Uporaba simvastatina ni bila raziskana pri bolnikih, mlajših od 10 let, 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

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

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Medsebojno delovanje z zdravili za zniževanje ravni lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo, če se jih da samostojno

Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, se poveča pri sočasni uporabi s fibrati. Poleg tega obstaja farmakokinetično medsebojno delovanje z gemfibrozilom, ki poviša ravni simvastatina v plazmi (glejte *Farmakokinetično medsebojno delovanje* spodaj ter poglavji 4.2 in 4.4). Ni dokazov, da bi tveganje za miopatijo pri sočasni uporabi simvastatina in fenofibrata preseglo vsoto tveganj, za uporabo vsakega od zdravil posamezno. Ustrezni podatki o farmakovigilanci in farmakokinetiki za druge fibrate niso na voljo. Redki primeri miopatije/rhabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan) (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Priporočila za predpisovanje zdravil z medsebojnim delovanjem so povzeta v spodnji preglednici (dodatne podrobnosti so v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Medsebojna delovanja zdravil, povezana s povečanim tveganjem za miopatijo/rhabdomiolizo	
Zdravila z medsebojnim delovanjem	Priporočila za predpisovanje
Močni zaviralci encima CYP3A4: itrakonazol ketokonazol posakonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir) nefazodon	Kontraindicirani s simvastatinom.
gemfibrozil	Uporabi se je treba izogibati; če je nujna, pa odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg dnevno.
ciklosporin danazol drugi fibrati (razen fenofibrata)	Odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg dnevno.
amiodaron verapamil	Odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno.
diltiazem amlodipin	Odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg dnevno.
fusidna kislina	Simvastatin se ne sme uporabljati sočasno s fusidno kislino.
grenivkin sok	Bolnik naj se med jemanjem simvastatina izogiba pitju grenivkinega soka.

Učinek drugih zdravil na simvastatin

Medsebojna delovanja, ki vključujejo zaviralce encima CYP3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rhabdomiolizo, ker povišajo raven zaviralne aktivnosti na reduktazo HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Med takšnimi zaviralci so itrakonazol, ketokonazol,

posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir) in nefazodon. Sočasna uporaba itrakonazola je za več kot 10-krat povečala izpostavljenost simvastatinovi kislini (aktivnemu beta hidroksi kislinskemu presnovku). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini.

Zato je kombinacija z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavirjem), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom kontraindicirana. Če se zdravljenju z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med časom zdravljenja z njimi zdravljenje s simvastatinom prekiniti. Previdnost je potrebna pri kombiniranju simvastatina z nekaterimi manj močnimi zaviralci encima CYP3A4: flukonazolom, ciklosporinom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Flukonazol

Poročali so o redkih primerih rabdomiolize, povezane s sočasnim dajanjem simvastatina in flukonazola (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se s sočasnim dajanjem ciklosporina poveča, zlasti pri večjih odmerkih simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zato pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg dnevno. Ugotovili so, čeprav mehanizem ni popolnoma pojasnjen, da ciklosporin poveča vrednost AUC zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Povečanje vrednosti AUC simvastatinske kisline je verjetno deloma posledica zaviranja encima CYP3A4.

Danazol

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju danazola z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gemfibrozil

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

Amiodaron

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju amiodarona z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so poročali o miopatiji pri 6 % bolnikov, ki so dobivali simvastatin v odmerku 80 mg in amiodaron. Zato pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo sočasno z amiodaronom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno, razen če je verjetno, da bo klinična korist odtehtala povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- **Verapamil**

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju verapamila z odmerki simvastatina 40 mg ali 80 mg (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba simvastatina in verapamila povzročila 2,3-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno deloma zaradi zaviranja encima CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo sočasno z verapamilom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno, razen če je verjetno, da bo klinična korist odtehtala povečano tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize.

- **Diltiazem**

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem dajanju diltiazema z odmerki 80 mg simvastatina (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so dobivali 40 mg simvastatina, se tveganje za miopatijo ob sočasni uporabi diltiazema ni povečalo (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba simvastatina in diltiazema povzročila 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno zaradi zaviranja encima CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo sočasno z diltiazemom, odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg dnevno, razen če je verjetno, da bo klinična korist odtehtala povečano tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize.

- **Amlodipin**

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom in odmerki 80 mg simvastatina, je tveganje za pojav miopatije povečano. Tveganje za miopatijo se pri bolnikih, ki so dobivali odmerke 40 mg simvastatina, pri sočasni uporabi amlodipina ni povečalo. V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba amlodipina povzročila 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini. Zato pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo sočasno z amlodipinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg dnevno, razen če je verjetno, da bo klinična korist odtehtala povečano tveganje za pojav miopatije in rhabdomiolize.

Niacin (nikotinska kislina)

Redki primeri miopatije/rhabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki spreminjajo ravni lipidov (≥ 1 g/dan). V farmakokinetični študiji je sočasna uporaba posameznega odmerka 2 g nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem in 20 mg simvastatina povzročila zmerno povečanje vrednosti AUC simvastatina in simvastatinske kisline ter vrednosti C_{max} koncentracij simvastatinske kisline v plazmi.

Fusidna kislina

Simvastatin se ne sme uporabljati sočasno s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rhabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, se mora prekiniti jemanje simvastatina za celoten čas zdravljenja s fusidno kislino. Bolnikom je potrebno svetovati naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če opazijo simptome mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih primerih, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, na primer za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju s simvastatinom in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira citokrom P450 3A4. Sočasno uživanje velikih količin grenivkega soka (več kot enega litra dnevno) in jemanje simvastatina je za 7-krat povečalo izpostavljenost simvastatinski kislini. Tudi zaužitje 240 ml grenivkega soka zjutraj in nato simvastatina zvečer je povzročilo 1,9-kratno povečanje. Zato se je med zdravljenjem s simvastatinom treba izogibati uživanju grenivkega soka.

Kolhicin

Poročali so o pojavu miopatije in rhabdomiolize pri sočasnem dajanju kolhicina in simvastatina pri bolnikih z insuficienco ledvic. Priporoča se pozorno klinično spremljanje bolnikov, ki se zdravijo s to kombinacijo.

Rifampicin

Ker je rifampicin močan induktor encima CYP 3A4, bo zdravljenje s simvastatinom morda manj učinkovito pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom dolgotrajno dobivajo rifampicin (npr. za zdravljenje tuberkuloze). V farmakokinetični študiji pri normalnih prostovoljcih se je površina pod krivuljo plazemske koncentracije simvastatinske kisline v odvisnosti od časa (AUC) pri sočasni uporabi rifampicina zmanjšala za 93 %.

Učinki simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin ne zavira delovanja citokroma P450 3A4. Zato ni pričakovati, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4.

Peroralni antikoagulant

V dveh kliničnih študijah, eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je simvastatin v odmerku od 20 do 40 mg/dan nekoliko povečal učinek kumarinskih antikoagulantov: protrombinski čas, izražen kot mednarodno normalizirano razmerje (INR - *International Normalised Ratio*), se je pri študiji na prostovoljcih povečal z 1,7 na 1,8, pri študiji na bolnikih pa z 2,6 na 3,4. O primerih povečanih vrednosti INR so poročali zelo redko. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba pred začetkom zdravljenja s simvastatinom določiti protrombinski čas in ga v

zgodnjih fazah zdravljenja dovolj pogosto preverjati, da bi zagotovili, da ne pride do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko je stabilen protrombinski čas dokumentiran, lahko spremljamo protrombinske čase v presledkih, običajno priporočenih za bolnike, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulantmi. Če se odmerek simvastatina spremeni ali zdravljenje začasno ukine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami v protrombinskem času.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

V obdobju nosečnosti je uporaba simvastatina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Varnost pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Pri nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj s simvastatinom. Prejeta so bila redka poročila o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavitvi zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Vendar se je pri analizi približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti, pri katerih so bile nosečnice v prvem trimesečju izpostavljene simvastatinu ali drugemu podobnemu zaviralcu reduktaze HMG-CoA, izkazalo, da je bila pogostost prirojenih anomalij 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 anomalij v primerjavi s pogostostjo ozadja.

Čeprav ni dokazov, da se pogostost prirojenih anomalij pri potomcih bolnic, ki dobivajo simvastatin ali drugi podoben zaviralec reduktaze HMG-CoA, razlikuje od tiste, ki so jo opazili v splošni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic s simvastatinom pri zarodku zniža ravni mevalonata, ki je prekurzor pri biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in ponavadi ima prenehanje jemanja zdravil, ki znižujejo ravni lipidov, med nosečnostjo majhen vpliv na dolgotrajno tveganje za primarno hiperholesterolemijo. Zato se pri nosečnicah in ženskah, ki poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče, simvastatin ne sme uporabljati. V času trajanja nosečnosti ali dokler se ne ugotovi, 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. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko in ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo simvastatin, ne smejo dojiti svojih dojenčkov (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Simvastatin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ali pa je ta zanemarljiv. Vendar je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati, da so po prihodu zdravila na trg redko poročali o pojavu vrtoglavice.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami in/ali postmarketinško uporabo, so razdeljene glede na oceno pogostnosti v velikih, dolgotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, med katere spadata HPS, kjer je sodelovalo 20.536 bolnikov, in 4S, kjer je sodelovalo 4.444 bolnikov (glejte poglavje 5.1). V preskušanju HPS so zabeležili samo resne neželene dogodke pa tudi mialgijo ter povišanje vrednosti transaminaz in kreatin-kinaze v serumu. V preskušanju 4S so zabeležili vse spodaj navedene neželene dogodke. Če je bila pogostnost pri jemanju simvastatina manjša ali podobna tisti pri osebah, ki so dobivale placebo, in če so obstajali podobni dogodki, o katerih so poročali spontano in za katere lahko domnevamo, da so bili vzročno povezani, so ti neželeni dogodki uvrščeni med »redke«.

V preskušanju HPS (glejte poglavje 5.1), v katerem je sodelovalo 20.536 bolnikov, ki so dobivali 40 mg/dan simvastatina (n = 10.269) ali placebo (n = 10.267), sta bila skozi vseh 5 let trajanja študije

varnostna profila pri bolnikih, ki so se zdravili s simvastatinom v odmerku 40 mg, in bolniki, ki so prejeli placebo, primerljiva. Pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila primerljiva (4,8 % pri bolnikih, ki so dobivali simvastatin v odmerku 40 mg/dan, v primerjavi s 5,1 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo). Pri bolnikih, ki so dobivali simvastatin v odmerku 40 mg/dan, je bila pogostnost miopatije < 0,1 %. Povišane vrednosti transaminaz (> 3 x ZNM, potrjene s ponovitvenimi preiskavami) so se pojavile pri 0,21 % (n = 21) bolnikov, ki so dobivali 40 mg simvastatina dnevno, v primerjavi z 0,09 % (n = 9) bolnikov, ki so dobivali placebo.

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: anemija.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: nespečnost.

Neznana: depresija.

Bolezni živčevja

Redki: glavobol, parestezija, omotica, periferna nevropatija.

Zelo redki: okvara spomina.

Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora

Neznana: intersticijska pljučna bolezen (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Redki: zaprtje, bolečine v trebuhu, vetrovi, dispepsija, driska, navzeja, bruhanje, pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: hepatitis/zlatenica.

Zelo redki: odpoved jeter.

Bolezni kože in podkožja

Redki: izpuščaj, pruritus, alopecija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: miopatija* (vključno z miozitisom), rhabdmioliza z akutno odpovedjo ledvic ali brez nje (glejte poglavje 4.4), mialgija, mišični krči.

* V kliničnem preskušanju se je miopatija pojavila pogosto pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom v odmerku 80 mg/dan, v primerjavi s tistimi, ki so dobivali odmerek 20 mg/dan (1,0 % v primerjavi z 0,02 %).

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana: erektilna disfunkcija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: astenija.

Redko so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval nekatere od naslednjih simptomov: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), artritis in artralgijska, urtikarija, občutljivost na svetlobo, povišana telesna temperatura, zardevanje, dispneja in splošno slabo počutje.

Preiskave

Redki: povišane vrednosti transaminaz v serumu (alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, γ -glutamiltanspeptidaza) (glejte poglavje 4.4 *Učinki na jetra*), povišane vrednosti alkalne fosfataze,

povišane vrednosti kreatin-kinaze v serumu (glejte poglavje 4.4).

Učinki skupine

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- izguba spomina
- spolna disfunkcija
- Diabetes mellitus: Pogostost je odvisna od prisotnosti oziroma odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišane ravni trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Opravljen je bil 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 družinsko hiperholesterolemijo ($n = 175$). V tej študiji sta bila varnost in prenašanje v skupini, ki je dobivala simvastatin, na splošno podobna kot v skupini, ki je dobivala placebo. Dolgoročni učinki na telesno, intelektualno in spolno dozorevanje so neznani. Po enoletnem zdravljenju, trenutno še ni na voljo 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 bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatske in podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki spreminjajo raven lipidov, brez kombinacij; zaviralci reduktaze HMG-CoA.

Oznaka ATC: C10AA01.

Po peroralni uporabi se simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira v pripadajočo aktivno beta hidroksi kislino. Ta močno zavira reduktazo HMG-CoA (reduktazo 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A). To je encim, ki katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat. Ta pretvorba je zgođen korak v biosintezi holesterola in omejuje njeno hitrost.

Ugotovljeno je bilo, da simvastatin zniža normalne in povišane koncentracije holesterola LDL. LDL nastane iz lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL - *very low-density proteins*) in se razgradi predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL. Mehanizem, po katerem simvastatin zniža raven LDL, morda vključuje oboje; znižanje koncentracije holesterola VLDL in indukcijo receptorjev za LDL, kar vodi v zmanjšanje nastajanje holesterola LDL in poveča njegovo razgradnjo. Med zdravljenjem s simvastatinom se znatno zmanjša tudi koncentracija apolipoproteina B. Poleg tega simvastatin zmerno poviša koncentracijo holesterola HDL in zniža koncentracijo trigliceridov v plazmi. Zaradi teh sprememb se znižata razmerji skupnega holesterola proti holesterolu HDL in holesterola LDL proti holesterolu HDL.

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

V študiji HPS (*Heart Protection Study*) so ocenili učinek zdravljenja s simvastatinom pri 20.536 bolnikih (starih od 40 do 80 let), s hiperlipidemijo ali brez nje, ki so imeli koronarno srčno bolezen, drugo okluzivno bolezen arterij ali sladkorno bolezen. V tej študiji so v povprečju 5 let 10.269 bolnikov zdravili s simvastatinom v odmerkih 40 mg/dan, 10.267 bolnikov pa je dobivalo placebo. Ob začetku zdravljenja je 6.793 bolnikov (33 %) imelo koncentracije holesterola LDL 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 umrljivost zaradi vseh vzrokov (1.328 [12,9 %] pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom, 1.507 [14,7 %] pri bolnikih, ki so dobivali placebo; $p = 0,0003$) zaradi 18 % zmanjšanja umrljivosti zaradi koronarnih bolezni (587 [5,7 %] v primerjavi s 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolutno zmanjšanje tveganja 1,2 %). Zmanjšanje umrljivosti zaradi nevaskularnih razlogov ni doseglo statistično pomembne vrednosti. Simvastatin je tudi ($p < 0,0001$) zmanjšal tveganje za hude koronarne dogodke (sestavljene končni opazovani dogodki so obsegali miokardni infarkt brez smrtnega izida in smrt zaradi koronarne srčne bolezni) za 27 %. Simvastatin je zmanjšal potrebo po revaskularizacijskih posegih na srcu (vključno s premostitveno operacijo koronarnih arterij ali perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ($p < 0,0001$) ter potrebo po perifernih in drugih nekoronarnih revaskularizacijskih posegih za 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin je zmanjšal tveganje za možgansko kap za 25 % ($p < 0,0001$), kar je mogoče pripisati 30 % zmanjšanju pojavnosti ishemične možganske kapi ($p < 0,0001$). Poleg tega je simvastatin v podskupini 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), amputacijo spodnjih udov in ulkusi na nogah. Sorazmerno zmanjšanje deleža dogodkov je bilo podobno v vseh podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, ki niso imeli koronarne bolezni, pač pa cerebrovaskularno bolezen ali bolezen perifernih arterij, z moškimi in ženskami, starimi manj ali več kot 70 let ob vstopu v študijo, s hipertenzijo ali brez nje in še zlasti pri tistih, pri katerih je bila ob začetku študije koncentracija holesterola LDL pod 3,0 mmol/l.

V študiji 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) 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 (od 5,5 do 8,0 mmol/l). V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so bolnike z angino pectoris ali predhodnim miokardnim infarktom (MI) v povprečju 5,4 leta zdravili z dieto, standardno oskrbo in bodisi simvastatinom v odmerkih od 20 do 40 mg/dan ($n = 2.221$) ali placebom ($n = 2.223$). Simvastatin je zmanjšal tveganje za smrt za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja za 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi koronarne srčne bolezni se je zmanjšalo za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja za 3,5 %). Simvastatin je tudi zmanjšal tveganje za hude koronarne dogodke (smrt zaradi koronarne srčne bolezni in v bolnišnici potrjen, tihi miokardni infarkt brez smrtnega izida) za 34 %. Poleg tega je simvastatin statistično značilno zmanjšal tveganje za cerebrovaskularne dogodke s smrtnim izidom ali brez njega (možgansko kap in prehodne ishemične napade) za 28 %. Med skupinami ni bilo statistično značilnih razlik v umrljivosti, ki ni bila povezana s srčno-žilnimi boleznimi.

V študiji SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) so ocenili učinek zdravljenja s simvastatinom v odmerku 80 mg v primerjavi z odmerkom 20 mg (povprečno trajanje 6,7 leta) na hude žilne dogodke (opredeljene kot smrtna koronarna srčna bolezen, miokardni infarkt brez smrtnega izida, revaskularizacijski poseg na srcu, možganska kap s smrtnim izidom ali brez njega ali postopek revaskularizacije perifernih žil) pri 12.064 bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta. Med skupinama ni bilo pomembne razlike v incidenci hudih žilnih dogodkov; simvastatin v odmerku 20 mg ($n = 1.553$; 25,7 %) v primerjavi s simvastatinom v odmerku 80 mg ($n = 1.477$; 24,5 %); RT 0,94, 95 % IZ: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika v ravni holesterola LDL med obema skupinama med potekom študije je bila $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Varnostna profila sta bila v obeh skupinah podobna, razen tega, da je bila incidenca miopatije pri bolnikih, ki so dobivali simvastatin v odmerku 80 mg, približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so dobivali odmerke 20 mg. Približno polovica teh primerov miopatije se je zgodila med prvim letom zdravljenja. Incidenca 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 mg, 20 mg, 40 mg in 80 mg dnevno pri bolnikih s hiperholesterolemijo je bilo znižanje koncentracije holesterola LDL 30 %, 38 %, 41 % oziroma 47 %. V študijah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so dobivali 40 mg oz. 80 mg simvastatina, so izmerili povprečno 28 % oz. 33 % znižanje ravni

trigliceridov (placebo: 2 %) ter povprečno 13 % oz. 16 % povišanje holesterola HDL (placebo: 3 %).

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

Opravili so dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo, ki je zajela 175 bolnikov (99 fantov s stopnjo II ali več po Tannerju in 76 deklet, ki so bila vsaj eno leto po menarhi), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolnike so za 24 tednov (osnovna študija) naključno razvrstili za prejemanje simvastatina ali placeba. 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 dnevno zvečer) je bilo 10 mg prvih 8 tednov, 20 mg naslednjih 8 tednov in 40 mg po tem. Za sodelovanje v 24-tedenskem podaljšanju študije se je odločilo 144 bolnikov, ki so še naprej dobivali 40 mg simvastatina ali placebo.

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

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (z naraščajočimi odmerki od 10 mg, 20 mg in do 40 mg dnevno v 8-tedenskih presledkih) je simvastatin znižal povprečno koncentracijo holesterola LDL za 36,8 % (placebo: 1,1 % povišanje v primerjavi z izhodiščem) in apolipoproteina B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), povprečno koncentracijo trigliceridov za 7,9 % (placebo: 3,2 %) ter povišal povprečno koncentracijo holesterola HDL za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgotrajne koristi uporabe simvastatina glede na srčno-žilne dogodke pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso znane.

Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 40 mg dnevno, pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo nista bili raziskani. 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* zlahka hidrolizira v ustrezno beta hidroksi kislino, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka predvsem v jetrih; hidroliza v človeški plazmi je zelo počasna.

Farmakokinetične lastnosti so preučili samo pri odraslih. Podatki o farmakokinetičnih lastnostih pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Absorpcija

Simvastatin se pri človeku dobro absorbira in se obsežno presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Izločanje v jetrih je odvisno od krvnega pretoka skozi jetra. Jetra so prvo mesto delovanja aktivne oblike. Po peroralnem odmerku simvastatina je razpoložljivost beta hidroksi kisline v sistemske krvnem obtoku manj kot 5 % odmerka.

Najvišja koncentracija aktivnih zaviralcev v plazmi je dosežena približno 1 do 2 uri po dajanju simvastatina. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Raziskave farmakokinetike enkratnih in večkratnih odmerkov simvastatina so pokazale, da po večkratnih odmerkih zdravila ne pride do kopičenja.

Porazdelitev

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

Izločanje

Simvastatin je substrat encima CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina prisotni v človeški plazmi so beta hidroksi kislina in štirje dodatni aktivni presnovki. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega simvastatina pri človeku se je v 96. urah 13 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 60 % v blatu. Količina, ki se je izločila v blato, je seštevek količine absorbiranega zdravila, izločenega v žolč, in količine neabsorbiranega zdravila. Po intravenskem injiciranju beta hidroksi kislinskega presnovka je bil njegov povprečni razpolovni čas 1,9 ure. V povprečju se je samo 0,3 % intravenskega odmerka izločilo v urinu v obliki zaviralca.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi običajnih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti, opravljenih pri živalih, ni drugih tveganj za bolnike razen tistih, ki jih je mogoče pričakovati zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. Pri največjih odmerkih, ki so jih podgane in kunci prenašali, simvastatin ni povzročil malformacij plodu in ni imel učinkov na plodnost, sposobnost razmnoževanja ali neonatalen razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
butilhidroksianizol (E320)
magnezijev stearat
askorbinska kislina
citronska kislina monohidrat

Obloga tablete

Vse jakosti:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
makrogol (PEG 3350)
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)
5 mg in 80 mg:
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
10 mg in 20 mg:
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

HDPE vsebniki: po prvem odprtju: 10 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti:

- 5 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 ali 250 tablet in bolnišnično pakiranje 50 x 1 v belih neprozornih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC in aluminija v kartonski škatli.
- 10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 ali 250 tablet in bolnišnično pakiranje s 50 x 1 tableto v belih neprozornih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC in aluminija v kartonski škatli.
- 20 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 ali 250 tablet in bolnišnično pakiranje s 50 x 1 tableto v belih neprozornih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC in aluminija v kartonski škatli.
- 40 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 ali 250 tablet in bolnišnično pakiranje s 50 x 1 tableto v belih neprozornih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC in aluminija v kartonski škatli.
- 80 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 ali 250 tablet in bolnišnično pakiranje s 50 x 1 tableto v belih neprozornih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC in aluminija v kartonski škatli.

Vsebniki:

- 10 mg in 20 mg: 250 tablet v 75 ml belih neprozornih HDPE vsebnikih za tablete z za otroke varnimi zaporkami, na katerih so vidni znaki odpiranja in s sušilnim sredstvom v kartonski škatli.
- 40 mg: 250 tablet v 150 ml belih neprozornih HDPE vsebnikih za tablete z za otroke varnimi zaporkami, na katerih so vidni znaki odpiranja in s sušilnim sredstvom v kartonski škatli.
- 80 mg: 250 tablet v 400 ml belih neprozornih HDPE vsebnikih za tablete z za otroke varnimi zaporkami, na katerih so vidni znaki odpiranja in s sušilnim sredstvom v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/13/01456/001-062

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 1. 2. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 5. 2016