

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Simvax 10 mg filmom obložene tablete
Simvax 20 mg filmom obložene tablete
Simvax 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 10 mg, 20 mg odnosno 40 mg simvastatina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Simvax 10 mg filmom obložena tableta sadrži 65,73 mg laktoze hidrata.
Jedna Simvax 20 mg filmom obložena tableta sadrži 131,46 mg laktoze hidrata.
Jedna Simvax 40 mg filmom obložena tableta sadrži 262,92 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Simvax 10 mg filmom obložena tableta je ovalna bikonveksna filmom obložena tableta boje breskve. Jedna ploha filmom obložene tablete ima urez i oznaku "0" na svakoj strani usjeka, a druga je ploha film tablete bez usjeka. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Simvax 20 mg filmom obložena tableta je ovalna bikonveksna filmom obložena tableta žuto-smeđe boje. Jedna ploha filmom obložene tablete ima oznaku "20", a druga je ploha bez oznake.

Simvax 40 mg filmom obložena tableta je ovalna bikonveksna filmom obložena tableta ciglasto crvene boje. Jedna ploha filmom obložene tablete ima oznaku "40", a druga je ploha bez oznake.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Za liječenje primarne hiperkolesterolemije ili miješane dislipidemije, kao dodatak dijeti u bolesnika koji nisu dobro kontrolirani odgovarajućom prehranom i drugim nefarmakološkim mjerama liječenja (npr. tjelovježba, smanjenje tjelesne težine).

Za liječenje homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (eng. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) kao dodatak dijeti i drugim postupcima za snižavanje lipida (npr. LDL aferezi) ili kada takvi oblici liječenja nisu prikladni.

Kardiovaskularna prevencija

Za smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s vidljivom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili dijabetesom melitusom, bez obzira na to imaju li normalne ili povišene vrijednosti kolesterola, kao dopuna mjerama za smanjenje drugih rizičnih čimbenika i drugoj kardioprotektivnoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Simvax se uzima peroralno, kao jednokratna večernja doza u dozi od 5 do 80 mg. Doza se po potrebi može prilagođivati u razmacima ne kraćim od četiri tjedna do najviše dopuštene jednokratne dnevne doze od 80 mg navečer. Doza od 80 mg preporučuje se samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija u kojih terapijski cilj nije postignut nižim dozama i kad je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Hiperkolesterolemija

Bolesnik treba biti na standardnoj prehrani za sniženje kolesterola i mora s njom nastaviti tijekom liječenja lijekom Simvax. Uobičajena početna dnevna doza je jednokratna večernja doza od 10 do 20 mg. U bolesnika u kojih je potrebno veće sniženje LDL kolesterola (više od 45%) početna dnevna doza može biti jednokratna večernja doza od 20 do 40 mg. Pokaže li se potrebnim, doziranje treba prilagoditi kako je navedeno.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Na temelju rezultata kontroliranog kliničkog ispitivanja preporučena početna dnevna doza lijeka Simvax je 40 mg primijenjena navečer. U ovih bolesnika Simvax treba primijeniti kao dodatak drugim mjerama za snižavanje lipida (npr. LDL-afereza) ili ako takve mjere nisu dostupne.

U bolesnika koji istodobno s lijekom Simvax uzimaju lomitapid, doza lijeka Simvax ne smije biti viša od 40 mg na dan (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Kardiovaskularna prevencija

U bolesnika s visokim rizikom od razvoja koronarne bolesti srca (CHD, s hiperlipidemijom ili bez nje) uobičajena dnevna doza lijeka Simvax je jednokratna večernja doza od 20 do 40 mg. Istodobno s liječenjem može se započeti s odgovarajućom prehranom i tjelovježbom. Pokaže li se potrebnim, doziranje treba prilagoditi kako je već navedeno.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Simvax je učinkovit kad je primijenjen sam ili u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina. Lijek se treba uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon primjene sekvestranata žučnih kiselina.

U bolesnika koji uz Simvax istodobno uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (vidjeti dio 4.3) ili fenofibrata, doza lijeka Simvax ne smije prelaziti 10 mg na dan. U bolesnika koji uz Simvax istodobno uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil ili diltiazem, dnevna doza lijeka Simvax ne smije prelaziti 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Prilagođavanje doze u bolesnika s umjereno teškim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) primjenu doza iznad 10 mg dnevno treba pažljivo razmotriti i ako se smatraju nužnima, primijeniti uz oprez.

Primjena u starijih osoba

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata (dječaci II ili viši stupanj prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana, u dobi od 10 do 17 godina), s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, uobičajena preporučena početna doza lijeka je 10 mg na dan, primijenjena navečer. Prije početka liječenja simvastatinom djeca i adolescenti trebaju biti na standardnoj prehrani za snižavanje kolesterola; s takvom prehranom treba nastaviti i tijekom liječenja simvastatinom.

Preporučeni raspon doza je od 10 do 40 mg na dan; najviša preporučena doza je 40 mg na dan. Doze treba prilagoditi bolesniku prema preporučenom cilju liječenja, a u skladu s preporukama za liječenje pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Doze se trebaju prilagođavati u razmacima od 4 ili više tjedana.

Podaci o primjeni simvastatina u djece predpubertetske dobi su ograničeni.

Način primjene

Simvax je za peroralnu primjenu. Simvax se može primjenjivati navečer kao pojedinačna doza.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Aktivna bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza.
- Istodobna primjena simvastatina s potentnim inhibitorima CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC za približno 5 puta ili više) (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Istodobna primjena s gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Istodobna primjena lomitapida s dozama lijeka Simvax >40 mg u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, katkad može izazvati miopatiju koja se manifestira kao bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima s porastom kreatin kinaze (CK), više od 10 puta od gornje granice normalnih vrijednosti. Katkad se miopatija može razviti u rabdomiolizu s akutnim zatajenjem bubrega ili bez akutnog zatajenja bubrega kao posljedica mioglobinurije, a rijetko su bili zabilježeni i smrtni ishodi. Rizik od razvoja miopatije raste s povišenjem inhibitorne aktivnosti HMG-CoA u plazmi.

Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze rizik od nastanka miopatije/rabdomiolize ovisan je o dozi. Prema bazi podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima je 41 413 bolesnika liječeno simvastatinom, u njih 24 747 (približno 60%) uključenih u ispitivanje s medijanom praćenja od najmanje 4 godine, incidencija miopatije bila je približno 0,03%, 0,08% odnosno 0,61% pri dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima bolesnici su bili pozorno praćeni i nisu uzimali neke od lijekova za koje se zna da stupaju u interakcije sa simvastatinom.

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici s infarktom miokarda u povijesti bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 80 mg na dan (prosječno trajanje praćenja: 6,7 godina), incidencija miopatije bila je približno 1,0% naspram 0,02% u bolesnika koji su uzimali 20 mg na dan. Približno u polovici tih slučajeva miopatija je nastala tijekom prve godine liječenja. Učestalost miopatije tijekom svake sljedeće godine liječenja iznosila je približno 0,1%. (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Rizik od razvoja miopatije veći je u bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg u usporedbi s drugim statinskim lijekovima sa sličnim učinkom na sniženje LDL kolesterola. Stoga se doza simvastatina od 80 mg smije primjenjivati samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija u kojih terapijski cilj nije postignut nižim dozama i kada je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika. U bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg, a trebaju uzimati i lijek koji ulazi u interakcije sa simvastatinom, treba primijeniti nižu dozu simvastatina ili neku drugu statinsku terapiju s manjom mogućnošću interakcija (vidjeti niže, Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijom lijekova i dijelove 4.2, 4.3, i 4.5).

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) u kojem su bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidencija miopatije iznosila je približno 0,05% u bolesnika koji nisu Kinezi (n=7367) u usporedbi sa 0,24% u kineskih bolesnika (n=5468). Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez kod propisivanja simvastatina bolesnicima azijskog porijekla te se treba uvesti najniža potrebna doza.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija transportnih proteina OATP u jetri može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povisiti rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može se javiti kao posljedica inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili u bolesnika s genotipom SLCO1B1 c.521T>C.

Bolesnici koji nose alel gena SLCO1B1 (c.521T>C) koji kodira manje aktivni protein OATP1B1 imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povišen rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezan s visokom dozom (80 mg) simvastatina iznosi oko 1% općenito, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata ispitivanja SEARCH, homozigotni nositelji alela C (koji se još zovu CC) liječeni dozom od 80 mg imaju 15% rizik od miopatije unutar jedne godine, dok je taj rizik za heterozigotne nositelje alela C (CT) 1,5%. Taj je rizik 0,3% u bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT) (vidjeti dio 5.2). Kad je dostupna, genotipizaciju za utvrđivanje prisutnosti alela C treba razmotriti kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg pojedinim bolesnicima, a visoke doze izbjegavati u onih u kojih se pronađe da nose genotip CC. Međutim, odsutnost ovog gena nakon genotipizacije ne isključuje miopatiju

koja i dalje može nastati.

Mjerenje kreatin kinaze

Mjerenje kreatin kinaze ne smije se provoditi nakon većeg napora ili u prisutnosti drugog mogućeg uzroka njezina povećanja, jer to može otežati tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normale) mjerenje treba ponoviti nakon 5 do 7 dana radi potvrde nalaza.

Prije početka liječenja

Svi bolesnici koji započinju liječenje simvastatinom ili u kojih se povećava doza simvastatina moraju biti upozoreni na rizik od razvoja miopatije te ih treba uputiti da odmah prijave nerazjašnjenu bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima.

Potreban je oprez u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj rabdomiolize. Da bi se utvrdile referentne početne vrijednosti, kreatin kinazu treba izmjeriti prije početka liječenja, i to u sljedećim slučajevima:

- u starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina)
- u žena
- u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega
- u bolesnika s nekontroliranim hipotiroidizmom
- u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom nasljednih mišićnih poremećaja
- u bolesnika u kojih je prethodno uzimanje statina ili fibrata imalo toksične učinke na mišiće
- u bolesnika koji prekomjerno konzumiraju alkohol.

U tim slučajevima treba razmotriti rizik prema mogućoj koristi liječenja, a preporučuje se i klinički nadzor bolesnika. Ako je bolesnik u vrijeme liječenja fibratom ili statinom imao mišićne tegobe, liječenje bilo kojim lijekom iz iste skupine treba započeti uz oprez. Liječenje se ne smije započeti ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normale).

U vrijeme liječenja

Ako se u bolesnika koji uzimaju statine pojave bol, slabost ili grčevi u mišićima, treba im izmjeriti vrijednosti kreatin kinaze. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normale), a nisu bile određivane nakon većeg napora, liječenje treba prekinuti. Ako su simptomi u mišićima ozbiljni i javljaju se svakog dana, može se razmotriti prekid liječenja čak i kada su vrijednosti kreatin kinaze niže od 5 puta iznad gornje granice normale. Liječenje treba prekinuti ako iz bilo kojeg razloga postoji sumnja na miopatiju (vidi dio 4.8).

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom (vidjeti dio 4.8).

Povuku li se simptomi, a vrijednosti kreatin kinaze vrata na normalne, treba razmotriti ponovno uvođenje statina ili uvođenje kojeg drugog statina i to uz najniže doze i strogi nadzor.

Veća učestalost miopatije prijavljena je u bolesnika titriranih na dozu od 80 mg (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se periodično mjeriti vrijednosti kreatin kinaze, jer to može pridonijeti prepoznavanju subkliničkih slučajeva miopatije. Međutim, to ne znači da će se na taj način spriječiti miopatija.

Liječenje simvastatinom treba privremeno prekinuti nekoliko dana prije planiranog većeg kirurškog zahvata ili u slučaju bilo kojeg akutnog stanja ili kirurškog zahvata.

Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijom lijekova (također vidjeti dio 4.5)

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize značajno se povećava istodobnom primjenom simvastatina i potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat) kao i istodobnom primjenom s gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Primjena tih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize također se povećava ako se simvastatin u određenim dozama istodobno primjenjuje s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan i kod istodobne primjene fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). U bolesnika s HoFH-om, ovaj rizik može biti povećan kod istodobne primjene lomitapida sa simvastatinom.

Posljedično, istodobna primjena simvastatina s inhibitorima CYP3A4 itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Ako je liječenje potentnim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, terapija simvastatinom mora se prekinuti tijekom liječenja (i razmotriti primjena drugog statina).

Nadalje, potreban je oprez i kod kombinirane primjene simvastatina s nekim drugim, manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Treba izbjegavati istodobno uzimanje simvastatina i soka od grejpa.

Primjena simvastatina s gemfibrozilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Zbog povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize, dnevna doza simvastatina ne smije biti veća od 10 mg u bolesnika koji simvastatin uzimaju s drugim fibratima, osim fenofibratom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potreban je oprez kad se fenofibrat propisuje sa simvastatinom, jer ta dva lijeka mogu prouzročiti miopatiju i kad se daju zasebno.

Simvax se ne smije upotrebljavati istodobno ili tijekom sedam dana nakon prestanka terapije sustavnim oblicima fusidatne kiseline. Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje simvastatinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtne slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju (vidjeti dio 4.5). Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah potraži medicinski savjet ako primjeti ikakve simptome

mišićne slabosti, boli ili pojačane osjetljivosti mišića.

Liječenje statinima se može ponovno uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim slučajevima kada je potrebna produljena sistemska terapija fusidatnom kiselinom, npr. kod liječenja teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom Simvaxa i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo u zasebnim slučajevima i pod strogim liječničkim nadzorom.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu simvastatina u dozama većima od 20 mg na dan s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom. U bolesnika s HoFH-om, istodobna primjena simvastatina u dozama višim od 40 mg na dan s lomitapidom mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Bolesnici koji istodobno sa simvastatinom uzimaju druge lijekove koji su umjereni inhibitori CYP3A4, osobito kad se radi o višim dozama simvastatina, mogu imati povišeni rizik od razvoja miopatije. Kad se simvastatin primjenjuje istodobno s umjerenim CYP3A4 inhibitorom (lijekovi koji povećavaju AUC približno 2 do 5 puta), možda će biti potrebna prilagodba doze simvastatina. Za određene umjerene CYP3A4 inhibitore npr. diltiazem, preporuča se maksimalna doza od 20 mg simvastatina (vidjeti dio 4.2).

U rijetkim je slučajevima miopatija/rabdomioliza povezana s istodobnom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan), jer svaki od tih lijekova može prouzročiti miopatiju i kad se daje zasebno.

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) koje je uključivalo bolesnike s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti i dobro kontroliranim razinama LDL kolesterola pomoću simvastatina u dozi od 40 mg na dan s ezetimibom u dozi od 10 mg ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih ishoda kad su se dodavale hipolipemičke doze niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan). Stoga liječnici koji razmišljaju o primjeni kombinirane terapije simvastatinom i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan) ili lijekova koji sadrže niacin trebaju pažljivo procijeniti moguću korist od liječenja u odnosu na rizike i pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma u bolesnika, kao što su bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima, osobito tijekom prvih mjeseci liječenja i nakon povećanja doze nekog od tih lijekova.

Osim toga, u ovom je ispitivanju incidencija miopatije iznosila približno 0,24 % u kineskih bolesnika na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg u usporedbi s 1,24 % u kineskih bolesnika na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg primijenjenih istodobno s nikotinatnom kiselinom/laropiprantom s prilagođenim otpuštanjem u dozi od 2000 mg/40 mg. Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, zbog veće incidencije miopatije u bolesnika kineskog nego u ne-kineskog porijekla, ne preporučuje se istodobna primjena simvastatina s hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan) u bolesnika azijskog porijekla.

Acipimoks je strukturno sličan niacinu. Iako acipimoks nije ispitivan, rizik od toksičnih učinaka na mišiće može biti sličan onome niacina.

Učinci na jetru

Trajno povišenje serumskih transaminaza (do više od 3 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) zabilježeno je tijekom kliničkih ispitivanja u nekoliko odraslih bolesnika koji su primali simvastatin. Nakon privremenog ili potpunog prekida liječenja simvastatinom, vrijednosti transaminaza u tih bolesnika postupno su se vratile na one prije početka liječenja.

Preporučuje se napraviti pretrage jetrene funkcije prije početka liječenja, a i poslije kada za to postoji klinička indikacija. Bolesnici u kojih titrirana doza dosegne 80 mg na dan trebaju napraviti dodatne pretrage prije titriranja, tri mjeseca nakon titriranja na dozu od 80 mg na dan, a nakon toga periodično (npr. svakih pola godine) u prvoj godini liječenja. Posebnu pozornost treba obratiti bolesnicima u kojih se povise vrijednosti transaminaza u serumu i u njih treba odmah ponoviti pretrage, a nakon toga ih treba češće ponavljati. Ako vrijednosti transaminaza imaju tendenciju porasta, posebno budu li trajne i porastu li na tri puta više od gornje granice normalne vrijednosti, treba prekinuti liječenje simvastatinom. Treba imati na umu da ALT može potjecati i iz mišića, pa stoga povišenje vrijednosti ALT-a i kreatin kinaze može ukazivati na miopatiju (vidjeti gore, Miopatija/rabdomioliza).

U bolesnika koji uzimaju statine uključujući i simvastatin, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja jetre sa ili bez smrtnog ishoda. Ako se tijekom liječenja lijekom Simvax pojavi teško oštećenje jetre s kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija ili žutica, odmah prekinite liječenje. Ukoliko se ne otkrije etiologija nemojte započeti ponovno liječenje lijekom Simvax.

Lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola.

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje lipida tako je i nakon liječenja simvastatinom bilo prijavljeno umjereno povišenje vrijednosti transaminaza u serumu (manje od 3 puta iznad gornje granice normale). Do ovih je promjena dolazilo ubrzo nakon početka liječenja, simvastatinom, najčešće su bile prolazne prirode, bez simptoma i zbog njih nije trebalo prekidati liječenje.

Dijabetes melitus

Neki dokazi upućuju na to da statini kao klasa povećavaju glukozu u krvi i u nekih bolesnika, koji su pod povećanim rizikom od budućeg razvoja dijabetes melitusa, mogu izazvati razinu hiperglikemije koju je primjereno liječiti na način kako se liječi dijabetes melitus. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika uz statine nadilazi navedeni rizik koji stoga ne bi trebao biti razlog prekida liječenja statinima. Bolesnici u kojih postoji takav rizik (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase [BMI] >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) trebaju biti pod kliničkim i biokemijskim nadzorom sukladno nacionalnim smjernicama.

Intersticijska plućna bolest

Pri primjeni nekih statina, uključujući simvastatin, bili su prijavljeni slučajevi bolesti plućnoga intersticija, osobito pri dugotrajnom liječenju (vidjeti dio 4.8). Obilježja bolesti mogu biti dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Posumnja li se na razvoj bolesti plućnog intersticija u bolesnika, liječenje statinom mora se prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost primjene simvastatina ispitana je u kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. U ispitivanje su bili uključeni dječaci II ili višeg stupnja prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana. Štetni događaji zabilježeni u bolesnika koji su primali simvastatin općenito su bili slični onima u bolesnika koji su primali placebo. U ovoj populacijskoj skupini nisu ispitivane doze više od 40 mg. U ovom ograničenom kontroliranom ispitivanju nije bio utvrđen utjecaj na rast ili spolno sazrijevanje adolescenata (dječaka i djevojčica) ili bilo kakav utjecaj na trajanje menstrualnog ciklusa u djevojčica (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1). Adolescentice treba savjetovati o odgovarajućim metodama kontracepcije u vrijeme liječenja simvastatinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). U bolesnika mlađih od 18 godina djelotvornost i sigurnost nije ispitivana pri primjeni duljoj od 48 tjedana, pa nisu poznati dugoročni učinci na tjelesno, intelektualno i spolno sazrijevanje. Primjena simvastatina nije ispitivana u bolesnika mlađih od 10 godina, u djece u predpubertetskoj dobi i u djevojčica koje nisu imale menarhe.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije s lijekovima za sniženje lipida koji pri samostalnoj primjeni mogu uzrokovati miopatiju

Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rabdomiolizu, povećava se istodobnom primjenom s fibratima. Nadalje, farmakokinetičke interakcije s gemfibrozilom povećavaju vrijednosti simvastatina u plazmi (vidjeti niže, Farmakokinetičke interakcije i dijelove 4.3 i 4.4). Nema pokazatelja da je rizik od razvoja miopatije kod istodobne primjene simvastatina i fenofibrata veći od rizika povezanih s primjenom svakog lijeka zasebno. Nema odgovarajućih podataka o farmakokinetici i farmakovigilanciji za ostale fibrate. Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom simvastatina i hipolipemičkih doza niacina u (≥ 1 g/dan) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Pregled preporuka za propisivanje lijekova koji ulaze u interakcije navedene su u sljedećoj tablici (više pojedinosti naći ćete u ovom sažetku; također vidite dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcije lijekova povezane s povećanim rizikom od razvoja miopatije/rabdomiolize

Lijekovi koji ulaze u interakcije	Preporuke za propisivanje lijeka
Potentni inhibitori CYP3A4 npr: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicirana primjena sa simvastatinom.
Drugi fibrati (osim fenofibrata)	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 10 mg.
Fusidatna kiselina	Ne preporuča se sa simvastatinom
Niacin (nikotinatna kiselina) (≥ 1 g/dan)	Ne preporuča se sa simvastatinom u bolesnika azijskog porijekla
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg.
Lomitapid	U bolesnika s HoFH-om dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg.
Sok od grejpa	Izbjegavati sok od grejpa u vrijeme uzimanja simvastatina.

Djelovanje drugih lijekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4

Simvastatin je supstrat citokroma P450 3A4. Potentni inhibitori citokroma P450 3A4 povećavaju rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize tako što povećavaju inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi u vrijeme liječenja simvastatinom. Među ovim inhibitorima su itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat. Istodobna primjena s itrakonazolom dovela je do više od deseterostrukog povećanja koncentracije simvastatinske kiseline (aktivni beta-hidroksi kiselina metabolit). Telitromicin je povisio koncentraciju

simvastatinske kiseline 11 puta.

Zbog toga je kontraindicirana istodobna primjena s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat, kao i gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (vidjeti dio 4.3). Ako je liječenje potentnim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, terapija simvastatinom mora se prekinuti tijekom liječenja (i razmotriti primjena drugog statina). Potreban je oprez kod primjene simvastatina u kombinaciji s određenim lijekovima koji su manje potentni inhibitori CYP3A4: flukonazol, verapamil ili diltiazem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zabilježeni su rijetki slučajevi rabdomiolize povezane s istodobnom primjenom simvastatina i flukonazola (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin

Rizik od razvoja miopatije/rabdomiolize povećava se istodobnom primjenom ciklosporina i simvastatina; stoga je primjena s ciklosporinom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Premda taj mehanizam nije potpuno jasan, pokazalo se da ciklosporin povećava AUC inhibitora HMG-CoA reduktaze. Porast AUC-a simvastatinske kiseline je najvjerojatnije, dijelom, posljedica inhibicije CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećava se istodobnom primjenom danazola i simvastatina; stoga je primjena s danazolom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline 1,9 puta, vjerojatno zbog inhibicije puteva glukuronidacije i/ili OATP1B1. (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena s gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan kod istodobne primjene sistemske fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtne slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje Simvaxom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

Amiodaron

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećava se istodobnom primjenom amiodarona i simvastatina (vidjeti dio 4.4). U kliničkom ispitivanju miopatija je prijavljena u 6% bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 80 mg i amiodaron. Stoga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron ne smije biti viša od 20 mg.

Blokatori kalcijevih kanala

- Verapamil

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene verapamila

i simvastatina u dozi od 40 ili 80 mg (vidjeti dio 4.4). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena s verapamilom povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 2,3 puta, dijelom najvjerojatnije zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju verapamil ne smije biti viša od 20 mg.

- Diltiazem

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene diltiazema i simvastatina u dozi od 80 mg (vidjeti dio 4.4). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena diltiazema povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 2,7 puta, najvjerojatnije zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju diltiazem ne smije biti viša od 20 mg.

- Amlodipin

Bolesnici koji istodobno uzimaju amlodipin i simvastatin imaju povećan rizik od razvoja miopatije. U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena amlodipina povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 1,6 puta. Zbog toga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju amlodipin ne smije biti viša od 20 mg.

Lomitapid

Rizik od miopatije i rabdomiolize može biti povećan kod istodobne primjene lomitapida sa simvastatinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Stoga, kod bolesnika s HoFH-om, doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg na dan u bolesnika koji istodobno primaju lijek s lomitapidom.

Umjereni inhibitori CYP3A4

U bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji umjerenom inhibiraju CYP3A4 istodobno sa simvastatinom, osobito sa višim dozama simvastatina, može postojati povećan rizik od razvoja miopatije (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

Simvastatinska kiselina supstrat je transportnog proteina OATP1B1. Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju transportni protein OATP1B1 može dovesti do povećane koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Niacin (nikotinatna kiselina)

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom simvastatina i niacina (nikotinatne kiseline) u hipolipemičkim dozama (≥ 1 g/dan). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena jednokratne doze nikotinatne kiseline s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 g i simvastatina u dozi od 20 mg dovela do umjerenog povećanja AUC-a simvastatina i simvastatinske kiseline te C_{\max} simvastatinske kiseline u plazmi.

Sok od grejpa

Sok od grejpa inhibira citokrom P450 3A4. Istodobnim uzimanjem simvastatina i velikih količina soka od grejpa (više od 1 litre na dan) koncentracija simvastatinske kiseline povisila se više od 7 puta. Kada se sok od grejpa uzimao samo ujutro u količini od 240 ml, a simvastatin navečer, koncentracija se povisila 1,9 puta. Stoga se u vrijeme liječenja simvastatinom mora izbjegavati uzimanje soka od grejpa.

Kolhicin

Slučajevi miopatije i rabdomiolize zabilježeni su u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kod istodobne primjene simvastatina i kolhicina. Savjetuje se pozorno praćenje bolesnika koji uzimaju ovu kombinaciju.

Rifampicin

Budući da je rifampicin potentni induktor CYP3A4, u bolesnika koji dugoročno uzimaju terapiju rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) može doći do gubitka djelotvornosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, područje ispod krivulje koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi (AUC) smanjilo se za 93% kod istodobne primjene s rifampicinom.

Učinak simvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova

Simvastatin se metabolizira putem CYP3A4, ali nema inhibicijski učinak na CYP3A4, pa se prema tome ni ne očekuje da utječe na plazmatsku koncentraciju drugih lijekova koji se metaboliziraju istim putem.

Oralni antikoagulansi

Tijekom dvaju kliničkih ispitivanja, jednog na zdravim dobrovoljcima, a drugog na bolesnicima s hiperkolesterolemijom, simvastatin je u dozi od 20 do 40 mg na dan umjereno pojačavao antikoagulacijski učinak kumarina. Protrombinsko vrijeme, mjereno kao tzv. *International Normalized Ratio* (INR) povećalo se od početne vrijednosti 1,7 na 1,8 u zdravih dobrovoljaca, odnosno sa 2,6 na 3,4 u bolesnika. Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi povećanog INR-a.

U bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse, protrombinsko vrijeme je potrebno odrediti prije početka liječenja simvastatinom, te tijekom liječenja dovoljno često u ranoj fazi liječenja, kako ne bi došlo do značajne promjene protrombinskog vremena. Jednom kad se postigne stabilno protrombinsko vrijeme potrebno ga je periodično određivati, u skladu s preporukama za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Isti postupak valja ponoviti u slučaju promjene doze ili prekida liječenja simvastatinom. Liječenje simvastatinom nije bilo povezano s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Simvastatin je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost primjene u trudnica nije utvrđena. Kontrolirana klinička ispitivanja primjene simvastatina u trudnica nisu provedena. Prijavljeno je nekoliko rijetkih slučajeva kongenitalnih anomalija u djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale inhibitore HMG-CoA reduktaze. Prospektivnim praćenjem oko 200 trudnica koje su u prvom tromjesečju trudnoće uzimale simvastatin ili neki drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG-CoA reduktaze učestalost kongenitalnih anomalija bila je slična onoj zabilježenoj u općoj populaciji. Broj praćenih trudnoća statistički je bio dovoljan da se isključi porast urođenih anomalija od 2,5 puta ili veći u odnosu na njihovu učestalost u općoj populaciji.

Iako nema dokaza da je učestalost kongenitalnih anomalija u djece trudnica koje su primale simvastatin ili neki drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG-CoA reduktaze različita od učestalosti zabilježenoj u općoj populaciji, primjena simvastatina u

trudnoći može u fetusa smanjiti količinu mevalonata koji je važan prekursor u sintezi kolesterola.

Ateroskleroza je kronični proces i prekid liječenja hipolipemicima tijekom trudnoće trebao bi imati slab utjecaj na rezultate dugotrajnog liječenja primarne hiperkolesterolemije. Zbog svega navedenog, simvastatin ne smiju uzimati žene koje su trudne, planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Liječenje treba odmah prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju simvastatina ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. S obzirom da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko i zbog moguće pojave ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Simvax ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima simvastatina na plodnost u ljudi. U istraživanjima na štakorima simvastatin nije imao nikakvog utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Simvax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima mora se voditi računa o tome da je nakon stavljanja simvastatina u promet, u vrlo rijetkim slučajevima, bila prijavljena omaglica.

4.8. Nuspojave

Učestalost niže navedenih nuspojava koje su prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet procijenjena je na osnovu njihove učestalosti u velikim, dugoročnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanja pod nazivom 'Heart Protection Study' (HPS) i 'Scandinavian Simvastatin Survival Study' (4S) koja su obuhvatila 20 536 odnosno 4444 bolesnika (vidjeti dio 5.1). U HPS ispitivanju od niže navedenih nuspojava prijavljivane su samo ozbiljne nuspojave i mialgija, povišene vrijednosti transaminaza u serumu i kreatin kinaze. U 4S ispitivanju prijavljivane su sve niže navedene nuspojave. Nuspojave koje su u ovom sažetku svrstane u rijetke u kliničkim ispitivanjima su se javljale s manjom ili sličnom učestalošću kao u skupini koja je primala placebo i one koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet za koje postoji vjerojatna uzročno posljedična povezanost s primjenom lijeka.

U petogodišnjem HPS ispitivanju u kojem je bilo uključeno 20 536 bolesnika (vidjeti dio 5.1) sigurnost primjene lijeka bila je slična u bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan (n=10 269) i u onih koji su primali placebo (n=10 267). Postotak bolesnika koji je prekinuo liječenje zbog nuspojava također je bio podjednak (4,8% u bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg u usporedbi s 5,1% bolesnika koji su primali placebo). U bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan učestalost miopatije bila je <0,1%. Povišene vrijednosti transaminaza (više od 3 puta iznad gornje granice normale, potvrđene ponovljenom pretragom) zabilježene su u 0,21% (n=21) bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan, za razliku od 0,09% (n=9) bolesnika koji su primali placebo.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećoj učestalosti: vrlo često (> 1/10), često (≥ 1/100 i

<1/10), manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Rijetko: anemija

Psihijatrijski poremećaji:

Vrlo rijetko: nesаница

Nepoznato: depresija

Poremećaji živčanog sustava:

Rijetko: glavobolja, parestezija, omaglica, periferna neuropatija

Vrlo rijetko: poteškoće s pamćenjem

Poremećaji dišnoga sustava, prsišta i sredoprsja:

Nepoznato: intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji probavnog sustava:

Rijetko: konstipacija, bol u trbuhu, flatulencija, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči:

Rijetko: hepatitis/žutica

Vrlo rijetko: zatajenje jetre s ili bez smrtnog ishoda

Poremećaji imunološkog sustava:

Vrlo rijetko: anafilaksija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: osip, pruritus, alopecija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Rijetko: miopatija* (uključujući miozitis), rabdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega (vidjeti dio 4.4), mialgija, grčevi u mišićima

*U kliničkom ispitivanju u bolesnika liječenih simvastatinom u dozi od 80 mg na dan miopatija se javljala često, za razliku od bolesnika liječenih dozom od 20 mg na dan (1,0% naspram 0,2%) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Nepoznato: tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom; imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM)**

** Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana miopatija (IMNM), autoimuna miopatija. IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom, biopsijom mišića koja pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajne upale; poboljšanje uz primjenu imunosupresiva (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Nepoznato: erekcijska disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka:

Rijetko: astenija

Rijetko je bio zabilježen jasan sindrom preosjetljivosti koji je obuhvaćao neke od sljedećih simptoma: angioedem, sindrom nalik lupusu, reumatičnu polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, ubrzanu sedimentaciju eritrocita, artritis i artralgiu, urtikariju, osjetljivost na svjetlost (fotosenzitivna reakcija), povišenu tjelesnu temperaturu, crvenilo, dispneju i opću slabost.

Pretrage:

Rijetko: povišene vrijednosti transaminaza u serumu (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama-glutamil transpeptidaza) (vidjeti dio 4.4 Učinci na jetru), povišene vrijednosti alkalne fosfataze; povišene vrijednosti kreatin-kinaze u serumu (vidjeti dio 4.4).

Povišene vrijednosti HbA1c i glukoze natašte prijavljene su sa statinima, uključujući simvastatin.

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko je prijavljeno kognitivno oštećenje (npr. gubitak pamćenja, zaboravljivost, amnezija, poteškoće s pamćenjem, konfuzija) povezano s primjenom statina, uključujući simvastatin. Općenito navedene prijave nisu ozbiljne te su reverzibilne po prestanku liječenja statinima uz promijenljivo vrijeme do pojave simptoma (1 dan do nekoliko godina) i prestanak simptoma (medijan od 3 tjedna).

Sljedeće nuspojave prijavljene su kod primjene nekih statina:

- poremećaji spavanja, uključujući noćne more
- spolna disfunkcija
- dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Pedijatrijska populacija

U jednom ispitivanju u trajanju od 48 tjedana koje je uključivalo djecu i adolescente (dječaci II ili višeg stupnja prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana) u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (n=175), sigurnost i podnošljivost u pravilu je bila jednaka u skupini koja je primala simvastatin i u placebo skupini. Dugoročni učinci na tjelesno, intelektualno i spolno sazrijevanje nisu poznati. Raspoloživi podaci koji su dobiveni nakon godine dana liječenja nisu dovoljni (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. **Predoziranje**

Do danas je opisano tek nekoliko slučajeva predoziranja; najviša uzeta doza bila je 3,6 g. Svi su se bolesnici oporavili bez posljedica. U slučaju predoziranja nema posebnih mjera liječenja. Treba primjeniti simptomatske i suportivne mjere.

5. **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

5.1. **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: inhibitor HMG-CoA reduktaze ATK oznaka: C10A A01.

Mehanizam djelovanja

Nakon oralne primjene simvastatina, koji je inaktivni lakton, u jetri se hidrolizira u odgovarajući aktivni oblik beta-hidroksi kiselinu, koja je potentni inhibitor 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, Ovaj enzim katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, rani i najsporiji korak u biosintezi kolesterola.

Pokazalo se da simvastatin snižuje koncentraciju normalnog i povišenog LDL-kolesterola. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL-a), razgrađuje se putem LDL-receptora s visokim afinitetom za LDL. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i snižavanje koncentracije VLDL-kolesterola i indukciju LDL-receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i pojačane razgradnje LDL-kolesterola. Simvastatin značajno snižava i vrijednosti apolipoproteina B. Nadalje, simvastatin umjereno povisuje koncentraciju HDL kolesterola i snižuje koncentraciju triglicerida u plazmi. Posljedica navedenih promjena su sniženi omjeri ukupni/HDL-kolesterol i LDL/HDL-kolesterol.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Visoki rizik od razvoja koronarne bolesti srca ili postojeće koronarne bolesti srca

U "Heart Protection Study" (HPS) ispitivanju određivana je djelotvornost simvastatina u 20 536 bolesnika (u dobi od 40 do 80 godina), s hiperlipidemijom ili bez nje i s koronarnom bolesti srca, drugim okluzivnim bolestima arterija ili dijabetesom melitusom. U ovom je ispitivanju, u prosječnom trajanju od pet godina, 10 269 bolesnika primalo simvastatin u dozi od 40 mg na dan, a 10 267 bolesnika placebo. Na početku ispitivanja vrijednosti LDL kolesterola bile su ispod 116 mg/dl, u 6793 bolesnika (33%); u 5063 bolesnika (25%) te su vrijednosti bile između 116 mg/dl i 135 mg/dl, a u 8680 bolesnika (42%) više od 135 mg/dl.

Liječenje simvastatinom u dozi od 40 mg na dan značajno je, u usporedbi s placebom, smanjilo rizik od ukupne smrtnosti bez obzira na uzrok (1328 [12,9%] bolesnika na simvastatinu naspram 1507 [14,7%] bolesnika na placebo; $p=0,0003$), i to zbog 18%-tnog smanjenja smrtnosti uzrokovane koronarnim događajem (587 [5,7%] naspram 707 [6,9%]; $p=0,0005$; smanjenje apsolutnog rizika za 1,2%). Smanjenje broja smrti čiji uzrok nije bio povezan s kardiovaskularnim događajima nije bilo statistički značajno. Simvastatin je također smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (zbirni cilj istraživanja obuhvaćao je infarkt miokarda bez fatalnog ishoda ili koronarnu smrt) za 27% ($p<0,0001$). Simvastatin je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući premoštenje koronarnih arterija ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku), kao i potrebu za perifernim i drugim nekoronarnim zahvatima revaskularizacije za 30% ($p<0,0001$) i 16% ($p=0,006$), pojedinačno. Simvastatin je smanjio i rizik od moždanog udara za 25% ($p<0,0001$), što se može pripisati 30%-tnom smanjenju ishemičnog moždanog udara ($p<0,0001$). Osim toga, simvastatin je u

podskupini bolesnika s dijabetesom smanjio rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući i zahvate periferne revaskularizacije (kirurški zahvati ili angioplastika), amputaciju donjih udova ili ulceracije na nogama za 21% ($p=0,0293$). Smanjenje udjela događaja bilo je proporcionalno u svakoj ispitivanoj podskupini bolesnika, uključujući i one koji nisu imali koronarnu bolest ali su imali cerebrovaskularnu bolest ili bolest perifernih arterija, muškarce i žene, one koji su pri uključivanju u ispitivanje bili stariji ili mlađi od 70 godina, one s hipertenzijom ili bez nje, i napose one koji su pri uključivanju u ispitivanje imali vrijednosti kolesterola manje od 3,0 mmol/l.

Učinak simvastatina na ukupan mortalitet ispitivan je u kliničkom ispitivanju 'Scandinavian Simvastatin Survival Study' (4S) u 4444 bolesnika s koronarnom srčanom bolesti i početnom vrijednosti kolesterola od 212 do 309 mg/dl (5,5 do 8,0 mmol/l). U ovom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju su bolesnici s anginom ili s prethodnim infarktom miokarda bili na odgovarajućoj prehrani i uzimali ili simvastatin 20 do 40 mg na dan ($n=2221$) ili placebo ($n=2223$) tijekom medijana od 5,4 godine. Simvastatin je smanjio rizik od smrti za 30% (smanjenje apsolutnog rizika za 3,3%). Rizik od koronarne smrti smanjen je za 42% (smanjenje apsolutnog rizika za 3,5%). Simvastatin je također smanjio rizik od pojave velikih koronarnih događaja (koronarna smrt s tihim infarktom miokarda bez fatalnog ishoda koji je potvrđen u bolnici) za 34%. Nadalje, simvastatin je značajno smanjio rizik od fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždani udar i prolazni ishemični napad) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina s obzirom na smrtnost uzrokovanu drugim događajima osim kardiovaskularnim.

U kliničkom ispitivanju "Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine" (SEARCH) procijenjen je učinak liječenja simvastatinom u dozi od 80 mg naspram doze od 20 mg (središnje vrijeme praćenja: 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (MVE; definirani kao koronarna bolest srca sa smrtnim ishodom; infarkt miokarda bez smrtnog ishoda; postupak koronarne revaskularizacije; moždani udar sa ili bez smrtnog ishoda; postupak periferne revaskularizacije) u 12 064 bolesnika s infarktom miokarda u povijesti bolesti. Nije bilo značajne razlike u učestalosti MVE između dvije skupine; simvastatin u dozi od 20 mg ($n=1553$; 25,7 %) naspram simvastatina u dozi od 80 mg ($n=1477$; 24,5 %); relativni rizik 0,94, 95 % CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u LDL kolesterolu između dvije skupine tijekom trajanja ispitivanja iznosila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sigurnost primjene bila je slična u obje terapijske skupine osim što je učestalost miopatije bila približno 1,0 % kod bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 80 mg, a samo 0,02 % kod bolesnika koji su uzimali dozu od 20 mg. Približno je u polovice tih slučajeva miopatija nastala tijekom prve godine liječenja. Miopatija se tijekom svake sljedeće godine liječenja javljala učestalošću od približno 0,1 %.

Primarna hiperkolesterolemija i miješana hiperlipidemija

U kliničkim ispitivanjima u kojima su uspoređivani djelotvornost i sigurnost simvastatina od 10, 20, 40 i 80 mg na dan u bolesnika s hiperkolesterolemijom zabilježeno je prosječno sniženje LDL kolesterola za 30, 38, 41 i 47%, pojedinačno. U bolesnika s kombiniranom (mješovitom) hiperlipidemijom koji su primali simvastatin u dozama od 40 mg i 80 mg srednje sniženje triglicerida iznosilo je 28% i 33% (placebo: 2%) pojedinačno, a prosječni porast HDL kolesterola iznosio je 13% i 16% (placebo 3%), pojedinačno.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 175 bolesnika (99 dječaka II ili višeg stupnja prema Tanneru i 76 djevojčica koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana) od 10 do 17 godina (prosječna dob 14,1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (heFH) nasumce raspoređenih u skupine koje su primale simvastatin ili placebo tijekom 24 tjedna (osnovno ispitivanje). Kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su početne vrijednosti LDL kolesterola između 160 i 400 mg/dl i uvjet da je u barem jednog roditelja vrijednost LDL kolesterola viša od 189 mg/dl. U prvih 8 tjedana doza simvastatina (jedanput na dan, navečer) bila je 10 mg, u idućih 8 tjedana 20 mg, a zatim 40 mg. U produžetku ispitivanja, u trajanju od 24 tjedna, 144 bolesnika su nastavila primati simvastatin u dozi od 40 mg ili placebo.

Simvastatin je značajno snizio vrijednosti LDL kolesterola, triglicerida i Apo B u plazmi. Rezultati produžetka ispitivanja u 48. tjednu bili su usporedivi s onima iz osnovnog ispitivanja. Nakon 24 tjedna liječenja, srednja ostvarena vrijednost LDL kolesterola bila je 124,9 mg/dl (raspon: 64,0-289,0 mg/dl) u skupini koja je primala simvastatin 40 mg, odnosno 207,8 mg/dl (raspon: 128,0-334,0 mg/dl) u skupini koja je primala placebo.

Nakon 24 tjedna liječenja simvastatinom (uz povišenje doze s 10 mg na 20 mg, pa do 40 mg na dan u razmacima od 8 tjedana), simvastatin je snizio srednju vrijednost LDL kolesterola za 36,8% (placebo: povišenje za 1,1% u odnosu na početnu vrijednost), Apo B za 32,4% (placebo: 0,5%) i triglicerida za 7,9% (placebo 3,2%) i povišio srednju vrijednost HDL kolesterola za 8,3% (placebo 3,6%). Nisu poznati dugoročni učinci simvastatina na smanjenje kardiovaskularnih događaja u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Nije ispitivana sigurnost i djelotvornost primjene doza viših od 40 mg na dan u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Nije utvrđeno smanjuje li dugoročno liječenje simvastatinom u djece mortalitet i morbiditet u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Simvastatin je inaktivni lakton koji se *in vivo* brzo hidrolizira u odgovarajuću beta-hidroksi kiselinu, potentnog inhibitora HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; hidroksilacija je u ljudskoj plazmi vrlo spora.

Farmakokinetička svojstva lijeka ispitivana su u odraslih osoba. Podaci o farmakokinetici lijeka u djece i adolescenata nisu raspoloživi.

Apsorpcija

Simvastatin se u ljudi dobro apsorbira i podložan je snažnom utjecaju prvog prolaska kroz jetru. Prolaz kroz jetru ovisi o njezinoj prokrvljenosti. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Bioraspoloživost beta-hidroksi kiseline u krvotoku nakon oralne primjene simvastatina niža je od 5% primijenjene doze. Najviša koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi postiže se približno 1 do 2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe na apsorpciju lijeka.

Farmakokinetika jednokratnih i višekratnih doza simvastatina pokazala je da nema nakupljanja lijeka nakon višekratnoga doziranja.

Distribucija

Više od 95% simvastatina i njegova aktivnog metabolita vezano je za bjelančevine plazme.

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Glavni metaboliti simvastatina u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i četiri druga aktivna metabolita. Nakon peroralne primjene radioaktivnoga simvastatina u ljudi oko 13% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom i oko 60% fecesom, tijekom 96 sati. Količina pronađena u fecesu odgovara količini apsorbiranoga lijeka izlučenog putem žuči i neapsorbiranoga lijeka. Poluvrijeme eliminacije metabolita, beta-hidroksi kiseline, nakon intravenske primjene u prosjeku iznosi 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3% intravenski primijenjene doze izlučilo mokraćom u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina ulazi u hepatocite aktivnim prijenosom preko transportera OATP1B1.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

Nositelji alela c.521T>C gena SLCO1B1 imaju slabije aktivan OATP1B1. Srednja vrijednost izloženosti (AUC) glavnom djelatnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini je 120% u heterozigotnih nositelja (CT) alela C, a 221% u homozigotnih (CC) nositelja u odnosu na bolesnike koji imaju najčešći genotip (TT). Učestalost alela C je 18% u europskoj populaciji. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, koja može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci dobiveni iz konvencionalnih ispitivanja farmakodinamike, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama ne ukazuju na postojanje posebnih rizika za ljude osim onih koji očekivano proizlaze iz farmakološkog mehanizma. Pri najvišim podnošljivim dozama u štakora i kunića, simvastatin nije izazvao malformacije fetusa i nije utjecao na plodnost, reproduktivnu funkciju ili neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat,
- celuloza mikrokristalična (E460),
- škrob prethodno geliran,
- butilhidroanizol (E320),
- askorbatna kiselina (E300),
- citratna kiselina, bezvodna (E330)
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- talk (E553b),
- magnezijev stearat (E470b),

Ovojnica:

- hipromeloza (E464),
- željezov oksid, žuti (E172),
- željezov oksid, crveni (E172),
- trietilcitrat (E1505),
- titanijev dioksid (E171),

- talk (E553b)
- povidon.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

SIMVAX 10 mg filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta (1 PVC-PVDC/Al blister s 28 tableta).

20 filmom obloženih tableta (2 PVC-PVDC/Al blistera s po 10 tableta).

SIMVAX 20 mg filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta (2PVC-PVDC/Al blistera s po 14 tableta).

20 filmom obloženih tableta (2 PVC-PVDC/Al blistera s po 10 tableta).

SIMVAX 40 mg filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta (2PVC-PVDC/Al blistera s po 14 tableta).

20 filmom obloženih tableta (2 PVC-PVDC/Al blistera s po 10 tableta).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SIMVAX 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-052506054

SIMVAX 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-769884841

SIMVAX 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-641350571

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13. rujna 2005./30.11.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2018.