

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**Simvastatin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete**

**Simvastatin PharmaS 40 mg filmom obložene tablete**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadržava 20 mg simvastatina

1 filmom obložena tableta sadržava 40 mg simvastatina

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 filmom obložena tableta od 20 mg sadržava 146,96 mg laktoze, bezvodne.

1 filmom obložena tableta od 40 mg sadržava 293,92 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom i utisnutom oznakom „20“ ili „40“ na jednoj strani te utisnutom oznakom „SVT“ na drugoj strani.

Simvastatin PharmaS 20 mg i Simvastatin PharmaS 40 mg filmom obložena tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

*Hiperkolesterolemija*

Liječenje primarne hiperkolesterolemije ili miješane dislipidemije, kao dodatak dijeti, kada je odgovor na dijetu i ostale nefarmakološke mjere liječenja (npr. tjelovježba, smanjenje tjelesne težine) neadekvatan.

Liječenje homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, kao dodatak dijeti i ostalim načinima snižavanja lipida (npr. LDL afereza) ili ukoliko su ovi načini liječenja neadekvatni.

*Kardiovaskularna prevencija*

Smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s izraženim znakovima aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili šećerne bolesti, bilo da su vrijednosti kolesterola normalne ili povišene, kao dodatak korekciji ostalih rizičnih čimbenika i ostalim vrstama kardioprotektivnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Raspon doziranja je od 5-80 mg/dan uzetih na usta kao jedna doza navečer. S lijekom Simvastatin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete može se postići doza od 10 mg simvastatina. Prilagodavanje doze, ako je potrebno, treba učiniti u razmacima ne kraćim od 4 tjedna, do maksimalne dopuštene doze od 80 mg/dan, primijenjene kao jedna večernja doza. Doza od 80 mg se preporučuje samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom

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 dijeti za sniženje vrijednosti kolesterola koju treba nastaviti i tijekom liječenja simvastatinom. Uobičajena početna doza je 10 do 20 mg/dan kao jedna doza uzeta navečer. Bolesnici kojima je potrebno veće snižavanje vrijednosti LDL-kolesterola (više od 45%) liječenje mogu započeti dozom od 20 do 40 mg/dan, primijenjenom jednokratno navečer. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, treba učiniti kako je navedeno.

#### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija*

Na osnovi rezultata kontroliranih kliničkih studija, preporučena doza simvastatina je 40 mg/dan navečer. U ovih bolesnika simvastatin treba primjenjivati kao dodatak ostalim načinima snižavanja vrijednosti lipida (npr. LDL afereza) ili ako ostali načini liječenja nisu mogući.

#### *Kardiovaskularna prevencija*

Uobičajena dnevna doza simvastatina u bolesnika s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (KBS s ili bez hiperlipidemije) je 20 do 40 mg /dan uzeta kao jedna doza navečer. Liječenje treba započeti istodobno s dijetom i vježbanjem. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, treba učiniti kako je već navedeno.

#### *Istodobna terapija*

Simvastatin je učinkovit bilo da je primijenjen sam ili u kombinaciji s tvarima koje vežu žučne kiseline. Simvastatin treba uzeti najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon tvari koje vežu žučne kiseline.

U bolesnika koji istodobno sa simvastatinom uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (vidjeti dio 4.3) ili fenofibrata, doza simvastatina ne smije biti veća od 10 mg/dan.

U bolesnika koji uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil ili diltiazem istodobno sa simvastatinom, doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Doziranje u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom*

Prilagođavanje doze u bolesnika s umjerenom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno. U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30ml/min), doze veće od 10 mg/dan valja primijeniti samo ukoliko je stvarno potrebno i uz oprez.

#### *Primjena u starijih osoba*

Prilagođavanje doze nije potrebno.

#### *Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 10 do 17 godina)*

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 dnevno, 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 dnevno; najviša preporučena doza je 40 mg dnevno. 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.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na simvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- aktivna bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- istodobna primjena potentnih CYP3A4 inhibitora (lijekovi koji povećavaju AUC za približno 5 puta ili više), kao što su itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin i nefazodon (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- istodobna primjena s gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### *Miopatija/Rabdomioliza*

Simvastatin, kao i ostali inhibitori HMG-CoA reduktaze, povremeno uzrokuje miopatiju koja se očituje bolovima, osjetljivošću (na dodir) ili slabošću u mišićima s povišenom vrijednosti kreatin kinaze i do 10 puta većom od gornje granice normale. Miopatija ponekad ima oblik rabdomiolize s ili bez akutnog bubrežnog zatajenja zbog mioglobinurije, a rijetko je moguć i fatalan ishod. Rizik od miopatije je povećan pri visokim razinama inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi.

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik miopatije/rabdomiolize je uvjetovan dozom. Incidencija miopatije u kliničkim ispitivanjima, u kojima je 41 413 bolesnika liječeno simvastatinom, a od toga 24 747 (oko 60%) je liječeno najmanje 4 godine, bila je približno 0,03% za 20 mg/dan, 0,08% za 40 mg/dan i 0,61% za 80 mg/dan. U ovim ispitivanjima bolesnici su bili pažljivo promatrani, a mogućnost interakcije lijekova je bila isključena.

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici s infarktom miokarda u povijesti bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 80 mg dnevno (prosječno trajanje praćenja: 6,7 godina), incidencija miopatije bila je približno 1,0 % naspram 0,02 % u bolesnika koji su uzimali 20 mg dnevno. 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 zbog interakcija lijekova i dijelove 4.2, 4.3, i 4.5).

### *Određivanje vrijednosti kreatin kinaze*

Kreatin kinazu (CK) ne treba mjeriti nakon većeg napora, ili u situacijama kada je ona iz nekog razloga povećana, jer je tada interpretacija povišenih vrijednosti teška. Ukoliko su vrijednosti CK značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje treba ponoviti nakon pet do sedam dana da se nalaz potvrdi.

### *Prije početka liječenja*

Svi bolesnici koji započinju liječenje simvastatinom ili kojima se doza povećava, moraju biti upozoreni na rizik od miopatije, te ih treba uputiti da se odmah jave liječniku u slučaju pojave neobjašnjive boli, osjetljivosti (na dodir) ili slabosti mišića.

Potreban je oprez u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu. Stoga, da bi se saznala referentna bazična vrijednost, CK treba izmjeriti prije početka liječenja u sljedećim slučajevima:

- u starijih osoba (više od 65 godina)
- u žena
- oštećenje funkcije bubrega
- nekontrolirani hipotiroidizam
- nasljedne mišićne bolesti u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- prethodna anamneza o toksičnoj mišićnoj reakciji na statine ili fibrate
- alkoholna ovisnost

U navedenim slučajevima, potrebno je razmotriti moguću korist u odnosu na rizik liječenja statinima, a preporučuje se i klinički nadzor.

U slučaju da bolesnik ima iskustvo s poremećajima u mišićima nakon uzimanja fibrata ili statina, liječenje s istom skupinom lijekova treba započeti s velikim oprezom. Ako CK poraste za više od 5 puta iznad gornje granice normale, liječenje se ne smije započeti.

### *U vrijeme liječenja*

Ukoliko se tijekom liječenja statinom pojave bol, slabost ili grčevi u mišićima, treba odrediti vrijednosti CK. Liječenje treba prekinuti ukoliko su izmjerene vrijednosti CK u mirovanju (tj. uz isključenje većeg napora kao uzroka povišenja) značajno povišene (5 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti).

Potrebno je razmotriti prekid liječenja i u slučaju kad su mišićni simptomi naročito izraženi i uzrokuju dnevnu nelagodu, iako vrijednosti CK nisu značajno povećane (niže od 5 puta iznad gornje granice normale).

Liječenje treba prekinuti i ukoliko postoji sumnja na miopatiju drugog uzroka.

Ako se simptomi povuku i CK vrijednosti se normaliziraju, ponovno liječenje s istim lijekom ili liječenje s drugim lijekom iste skupine, u najnižoj dozi, dolazi u obzir, ali uz 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 velikih kirurških zahvata ili u slučaju bilo kojeg akutnog stanja ili kirurškog zahvata.

### *Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijama lijekova (također vidjeti dio 4.5)*

Rizik od miopatije i rabdomiolize je značajno povećan istodobnim uzimanjem simvastatina i potentnih inhibitora CYP3A4 (kao što su itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,

inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) kao i gemfibrozila, ciklosporina i danazola. Primjena tih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Rizik od miopatije i rabdomiolize je značajno povećan kod istodobne terapije s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom i određenih doza simvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Rizik od miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan i istodobnim uzimanjem fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5).

Posljedično, što se inhibitora CYP3A4 tiče, upotreba simvastatina istodobno s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, i nefazodonom je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Ukoliko je liječenje jakim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, liječenje simvastatinom mora se obustaviti dok traje liječenje ovim lijekovima i razmotriti primjenu drugog statina. Također, treba paziti na kombinaciju simvastatina s manje potentnim inhibitorima CYP3A4 kao što su flukonazol, verapamil i diltiazem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istodobno uzimanje simvastatina i soka od grejpfruta treba izbjegavati.

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).

Treba biti oprezan kod propisivanja fenofibrata uz simvastatin jer svaki od lijekova može uzrokovati miopatiju.

Simvastatin se ne smije primjenjivati s fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtno slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju (vidjeti dio 4.5). U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah potraži medicinski savjet ako primijeti ikakve simptome slabosti, boli ili osjetljivosti mišića. Liječenje statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline. U iznimnim slučajevima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teške infekcije, potreba za istodobnom primjenom simvastatina i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo u zasebnim slučajevima pod strogim medicinskim nadzorom.

Kombinaciju simvastatina u dozi većoj od 20 mg/dan s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2 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) ( $\geq 1$  g/dan), jer svaki od tih lijekova može prouzročiti miopatiju i kad se daje zasebno.

Liječnici koji razmišljaju o primjeni kombinirane terapije simvastatinom i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) ili lijekova koji sadrže niacin trebaju pažljivo procijeniti moguću korist od liječenja u odnosu na rizike i pozorno 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.

Na temelju privremene analize podataka iz ispitivanja kliničkih ishoda koje je u tijeku, neovisni odbor za praćenje sigurnosti primjene utvrdio je da je učestalost miopatije veća od očekivane u bolesnika kineskog podrijetla koji uzimaju simvastatin u dozi od 40 mg i nikotinatnu kiselinu/laropiprant u dozi od 2000 mg/40 mg. Stoga je potreban oprez kad se bolesnici kineskog podrijetla istodobno liječe simvastatinom (osobito dozama od 40 mg ili višima) i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) ( $\geq 1$  g/dan) ili lijekovima koji sadrže niacin. Budući da je rizik od razvoja miopatije povezan s visinom primijenjene doze statina, ne preporučuje se primjenjivati simvastatin u dozi od 80 mg s hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) ( $\geq 1$  g/dan) ili lijekovima koji sadrže niacin u bolesnika kineskog podrijetla. Nije poznato postoji li povećan rizik od razvoja miopatije u drugih bolesnika azijskog podrijetla koji se istodobno liječe simvastatinom i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) ( $\geq 1$  g/dan) ili lijekovima koji sadrže niacin.

#### *Učinci na jetru*

Tijekom kliničkih ispitivanja, u nekoliko odraslih bolesnika koji su primali simvastatin zabilježen je trajni porast (do više od 3 puta od gornje granice normale) vrijednosti serumskih transaminaza. Nakon privremenog ili potpunog prekida primjene simvastatina u tih bolesnika, vrijednosti serumskih transaminaza polagano su se vratile na početne vrijednosti.

Prije početka liječenja simvastatinom i kasnije prema kliničkoj procjeni, preporučuje se provođenje testova jetrene funkcije. Bolesnici kojima je simvastatin titriran do doze od 80 mg/dan trebali bi biti dodatno testirani prije titracije, 3 mjeseca nakon titracije do 80 mg/dan i nakon toga periodično (npr. svakih 6 mjeseci) tijekom prve godine liječenja.

Posebnu pozornost treba obratiti bolesnicima u kojih je došlo do povišenja vrijednosti transaminaza u serumu. U njih mjerenja treba odmah ponoviti i nakon toga češće provjeravati. Ako transaminaze pokazuju tendenciju povećanja, naročito ako je trajno i povećaju se do trostruke vrijednosti gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje simvastatinom valja prekinuti. 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 s ili bez smrtnog ishoda. Ako se tijekom liječenja simvastatinom pojavi teško oštećenje funkcije jetre s kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija ili žutica, odmah prekinite liječenje. Ukoliko se ne otkrije etiologija nemojte započeti ponovno liječenje simvastatinom.

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

Kao i tijekom liječenja ostalim lijekovima koji snižavaju razinu lipida, tako se i tijekom liječenja simvastatinom mogu umjereno povećati serumske vrijednosti transaminaza ( $< 3$  puta od gornje granice normalnih vrijednosti). Ovo se javlja kratko nakon početka liječenja simvastatinom, najčešće je prolazne naravi, nije udruženo ni s jednim simptomom i ne zahtijeva prekid liječenja.

### *Smanjena funkcija transportnih proteina*

Smanjena funkcija jetrenih OATP transportnih proteina može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povećati rizik od pojave miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može se dogoditi kao rezultat inhibicije zbog interakcije lijekova (npr. ciklosporinom) ili kod pacijenata koji su nosioci SLC01B1c.521T>C genotipa.

Bolesnici nosioci SLC01B1 alela gena (c.521T>C) odgovornog za kodiranje manje aktivnog OATP1B1 proteina, imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinu i povećan rizik od razvoja miopatije. Rizik od miopatije povezan s visokim dozama simvastatina (80 mg) je u općoj populaciji oko 1%, bez genetskog testiranja. Na osnovu rezultata dobivenih u SEARCH kliničkoj studiji, utvrdilo se da nosioci homozigotnog alela C (tzv. CC nosioci) na terapiji s 80 mg simvastatina imaju 15% rizik od pojave miopatije unutar godine dana, dok nosioci heterozigotnog alela C (tzv. CT nosioci) imaju 1,5% rizik. Odgovarajući rizik u bolesnika s najčešćim genotipom (TT) iznosi 0,3%. (vidjeti dio 5.2). Gdje je to moguće, genotipizacija bolesnika na prisutnost C alela trebala bi se smatrati dijelom individualne procjene rizika-koristi terapije prije propisivanja 80 mg simvastatina, kako se ne bi propisivale više doze kod nositelja CC genotipa. Međutim, odsustvo ovog gena i nakon provedene genotipizacije ne isključuje da se miopatija ipak može pojaviti.

### *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/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) trebaju biti pod kliničkim i biokemijskim nadzorom sukladno nacionalnim smjernicama.

### *Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM)*

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.

### *Bolest plućnog intersticija*

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.

### *Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 10 do 17 godina)*

Sigurnost i djelotvornost 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*

Zbog sadržaja laktoze, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su samo u odraslih.

#### ***Farmakodinamičke interakcije***

*Interakcije s lijekovima koji snižavaju razinu lipida, a koji sami mogu uzrokovati miopatiju*

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolozu je povećan pri istodobnoj primjeni simvastatina i fibrata. Dodatno, postoji farmakokinetička interakcija s gemfibrozilom koja je uzrok povećanju razine simvastatina u plazmi (vidjeti dolje, *Farmakokinetičke interakcije* te dijelove 4.3 i 4.4). Pri istodobnoj primjeni simvastatina i fenofibrata nema dokaza da je rizik od miopatije veći od individualnih rizika za svaki lijek pojedinačno. Adekvatni podaci o praćenju nuspojava i farmakokinetički podaci za ostale fibrate nisu dostupni. Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom simvastatina i hipolipemičkih doza niacina ( $\geq 1$  mg/dan) (vidjeti dio 4.4).

#### ***Farmakokinetičke interakcije***

*Preporuke za propisivanje kombinacije simvastatina i određenih lijekova pri kojima je povećan rizik od miopatije/rabdomiolize (vidjeti također dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).*

LIJEKOVI KOJI ULAZE U INTERAKCIJE	PREPORUKE ZA PROPISIVANJE LIJEKA
Snažni inhibitori CYP3A4 npr: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Primjena simvastatina je kontraindicirana.
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Doza simvastatina ne smije biti veća od 10 mg/dan.
Amiodaron Amlodipin Verapamil	Doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg/dan.

Diltiazem	
Fusidatna kiselina	Ne preporuča se sa simvastatinom.
Sok od grejpa	Treba izbjegavati sok od grejpa tijekom liječenja simvastatinom.

### Djelovanje ostalih lijekova na simvastatin

#### *Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4*

Simvastatin je supstrat citokroma P450 3A4. Snažni inhibitori citokroma P450 3A4 povećavaju rizik od miopatije i rabdomiolize povećavajući inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi tijekom liječenja simvastatinom. To su itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir i nefazodon. Istodobna primjena s itakonazolom rezultira više nego deseterostrukim povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini (aktivnom beta-hidroksi kiselina metabolitu simvastatina). Telitromicin uzrokuje jedanaesterostruko povećanje izloženosti ovom metabolitu. Stoga je kombinacija simvastatina s itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom, kao i gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je liječenje jakim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, liječenje simvastatinom mora se privremeno obustaviti dok traje liječenje ovim lijekovima (i razmotriti primjena drugog statina). Pri istodobnoj primjeni simvastatina s nekim manje potentnim CYP3A4 inhibitorima, kao što su flukonazol, verapamil ili diltiazem, valja biti na oprezu (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 miopatije/rabdomiolize je povećan pri istodobnoj primjeni ciklosporina, stoga je primjena s ciklosporinom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Premda mehanizam još nije u potpunosti poznat, ciklosporin povećava AUC (površinu ispod krivulje) inhibitora HMG-CoA reduktaze. Porast AUC-a simvastatinske kiseline je vjerojatno djelomično zbog inhibicije CYP3A4.

#### *Danazol*

Rizik od miopatije/rabdomiolize je povećan kod istodobne primjene danazola i simvastatina; stoga je primjena s danazolom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline (metabolita simvastatina) 1,9 puta, vjerojatno zbog inhibicije glukuronidacije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). istodobna primjena s gemfibrozilom je kontraindicirana.

#### *Fusidatna kiselina*

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan pri istodobnoj primjeni sistemske fusidatne kiseline i statina, uključujući i simvastatin. Istodobna primjena ove kombinacije može prouzročiti povišene koncentracije oba lijeka u plazmi. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtno slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju. Ako je

liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje simvastatinom se mora prekinuti tijekom cijelog liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

#### *Amiodaron*

Rizik od miopatije i rabdomiolize je povećan pri istodobnoj primjeni amiodarona i simvastatina (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima, miopatija je zabilježena u 6% bolesnika koji su istodobno primali 80 mg simvastatina i amiodaron. Stoga, doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron.

#### *Blokatori kalcijevih kanala*

- *Verapamil*

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećan je kod bolesnika koji su istodobno uzimali 40 mg ili 80 mg simvastatina i verapamil (vidjeti dio 4.4). Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istodobno uzimanje simvastatina i verapamila povećava izloženost simvastatinskoj kiselinu (aktivnom metabolitu simvastatina) 2,3 puta, vjerojatno zbog inhibicije CYP3A4. Stoga, doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju verapamil.

- *Diltiazem*

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećan je kod bolesnika koji su istodobno uzimali 80 mg simvastatina i diltiazem (vidjeti dio 4.4). U farmakokinetičkoj studiji, istodobna primjena diltiazema je povećala izloženost simvastatinskoj kiselinu (metabolitu simvastatina) 2,7 puta, vjerojatno zbog inhibicije CYP3A4. Stoga, doza simvastatina, u bolesnika koji se istodobno liječe diltiazemom, ne bi smjela biti veća od 20 mg dnevno.

- *Amlodipin*

Bolesnici koji istodobno uzimaju amlodipin i simvastatin imaju povećan rizik od razvoja miopatije. U jednoj je farmakokinetičkoj studiji istodobna primjena amlodipina povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 1,6 puta. Stoga, doza simvastatina, u bolesnika koji se istodobno liječe amlodipinom, ne bi smjela biti veća od 20 mg dnevno.

#### *Umjereni inhibitori CYP3A4*

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

#### *Niacin (nikotinatna kiselina)*

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom simvastatina i niacina (nikotinatne kiseline) u hipolipemičkim dozama ( $\geq 1$  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. Istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa (više od 1 litre na dan) i simvastatina povećava izloženost simvastatinskoj kiselinu (aktivnom metabolitu simvastatina) više od 7 puta. Unos 240 ml soka od grejpa ujutro i simvastatina navečer također povećava izloženost 1,9 puta. Stoga treba izbjegavati uzimanje soka od grejpa tijekom liječenja simvastatinom.

### *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 nema inhibitorski učinak na citokrom P450 3A4. Stoga se ne očekuje da simvastatin utječe na plazmatske koncentracije tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4.

### *Oralni antikoagulansi*

U dva klinička ispitivanja, jedno na zdravim dobrovoljcima i drugo u bolesnika s hiperkolesterolemijom, simvastatin u dozi od 20 do 40 mg/dan umjereno je potencirao učinak kumarinskih antikoagulansa: protrombinsko se vrijeme (mjereno kao tzv. *International Normalized Ratio*, INR) u odnosu na početne vrijednosti produljilo u zdravih osoba (s 1,7 na 1,8) i u bolesnika (s 2,6 na 3,4). U veoma rijetkim slučajevima su zabilježeni slučajevi povećanog INR-a. U bolesnika koji se liječe oralnim antikoagulansima, protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja simvastatinom i u ranoj fazi terapije dovoljno često da se potvrdi da nema značajnije promjene protrombinskog vremena. Nakon stabilizacije, protrombinsko se vrijeme može pratiti u uobičajenim razdobljima preporučenim u bolesnika koji se liječe ovim lijekovima.

U slučaju promjene doze ili prestanka liječenja simvastatinom treba ponoviti isti postupak praćenja protrombinskog vremena. Liječenje simvastatinom u bolesnika koji se ne liječe antikoagulantima nije bilo povezano s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Simvastatin je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Sigurnost primjene simvastatina u trudnica nije utvrđena. Nisu provedena klinička ispitivanja primjene simvastatina u trudnica. Rijetko su zabilježene kongenitalne malformacije u novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće uzimale inhibitore HMG-CoA reduktaze. Međutim, prospektivnom analizom 200-tinjak trudnica koje su tijekom prvog tromjesečja uzimale simvastatin ili lijekove strukturno slične inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija kongenitalnih malformacija usporediva je s incidencijom u općoj populaciji. Broj trudnica bio je statistički dovoljan da se isključi povezanost simvastatina i najmanje 2,5 puta većeg rizika od kongenitalnih malformacija u odnosu na njihovu učestalost u općoj populaciji. Iako nema dokaza o povezanosti simvastatina i lijekova strukturno sličnih inhibitorima HMG-CoA reduktaze s incidencijom kongenitalnih anomalija, njihova primjena može smanjiti fetalnu razinu mevalonata (prekursor biosinteze kolesterola). Ateroskleroza je kronična bolest, pa prekid primjene hipolipemika tijekom trudnoće ne bi trebao imati značajan učinak na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom. Stoga se simvastatin ne smije primjenjivati u trudnica i žena koje planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Liječenje simvastatinom mora se 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 mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u mlijeko i da mogu izazvati ozbiljne nuspojave, žene koje uzimaju simvastatin ne smiju dobiti djecu (vidjeti dio 4.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Simvastatin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba imati na umu prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima, da se kao nuspojava na simvastatin vrlo rijetko može javiti omaglica.

## **4.8 Nuspojave**

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinške primjene razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja u velikim, dugotrajnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, uključujući i dva velika ispitivanja: jedno s 20 536 bolesnika (HPS-Heart Protection Study) i drugo s 4444 bolesnika (4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study) (vidjeti dio 5.1).

U HPS studiji prijavljivane su ozbiljne nuspojave i mialgija, porast serumskih transaminaza i CK. U 4S studiji su bile zabilježene sve dolje navedene nuspojave. Ako je incidencija nuspojava na simvastatin bila ista ili manja od placebo u tim studijama, nuspojave su svrstane u grupu rijetkih kao i one koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet za koje postoji vjerojatna uzročno posljedična povezanost s primjenom lijeka.

U HPS studiji (vidjeti dio 5.1), u trajanju od 5 godina, uključeno je 20 536 bolesnika podijeljenih u dvije terapijske skupine (n=10 269 sa 40 mg simvastatina i 10 267 s placebom) profili sigurnosti primjene između skupina bili su usporedivi, kao i udio bolesnika koji je prekinuo liječenje zbog nuspojava (4,8% bolesnika sa 40 mg simvastatina i 5,1% s placebom). Incidencija miopatije u skupini bolesnika liječenih sa 40 mg simvastatina bila je manja od 0,1%. Porast vrijednosti serumskih transaminaza (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, potvrđene ponovljenom pretragom) zabilježen je u 0,21% bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg/dan i u 0,09% bolesnika koji su primali placebo.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (> 1/10), često ( $\geq$  1/100, <1/10), manje često ( $\geq$  1/1000, <1/100), rijetko ( $\geq$  1/10 000, < 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, noćne more

*Nepoznato:* depresija

### Poremećaji živčanog sustava

*Rijetko:* glavobolja, parestezija, omaglica, periferna neuropatija

*Vrlo rijetko:* poteškoće s pamćenjem

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Nepoznato:* intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.4)

### Poremećaji probavnog sustava

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

### Poremećaji jetre i žuči

*Rijetko:* hepatitis /žutica

*Vrlo rijetko:* zatajenje jetre s ili bez smrtnog ishoda

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Rijetko:* osip, svrbež, 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 mišića

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

*Nepoznato:* tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

*Nepoznato:* erektilna disfunkcija

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Rijetko:* astenija.

Rijetko je prijavljen jasan sindrom preosjetljivosti koji uključuje neke od slijedećih pojava: angioedem, sindrom nalik lupusu, reumatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, ubrzana sedimentacija eritrocita, artritis i artralgija, urtikarija, fotosenzibilnost, vrućica, crvenilo, dispneja i opća slabost.

### Pretrage

*Rijetko:* povišene vrijednosti serumskih transaminaza (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze,  $\gamma$ -glutamil- transpeptidaze) (vidjeti dio 4.4. *Učinci na jetru*), povišena alkalna fosfataza, povišena razina CK 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). Općenito navedene prijave nisu ozbiljne te su reverzibilne po prestanku liječenja statinima uz promjenjivo vrijeme do pojave simptoma (1 dan do nekoliko godina) i prestanak simptoma (medijan od 3 tjedna).

Pri primjeni nekih statina prijavljene su sljedeće nuspojave:

- 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/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

### Djeca i adolescenti (u dobi od 10 do 17 godina)

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**

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja do danas. Najveća primijenjena doza iznosila je 3,6 g. Svi bolesnici su se oporavili bez posljedica. Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja. U takvim slučajevima potrebno je provesti simptomatsko liječenje i poduzeti suportivne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide, inhibitori HMG-CoA reduktaze  
ATK oznaka: C10A A01

Nakon peroralnog uzimanja, simvastatin, koji je inaktivni lakton, hidrolizira se u jetri u odgovarajuću aktivnu beta-hidroksi kiselinu koja snažno inhibira HMG-CoA reduktazu (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktazu). Ovaj enzim katalizira konverziju HMG-CoA u mevalonat, rani i najsporiji stupanj biosinteze kolesterola.

Simvastatin snižava normalnu i povišenu koncentraciju LDL-kolesterola u plazmi. LDL se stvara od proteina vrlo niske gustoće (VLDL), a razgrađuje se u prvom redu pomoću LDL receptora s jakim afinitetom. Mehanizam kojim simvastatin smanjuje LDL uključuje i smanjenje koncentracije VLDL-kolesterola i indukciju LDL receptora, što uzrokuje smanjenu proizvodnju i povećanu razgradnju LDL-kolesterola. Tijekom liječenja simvastatinom smanjuje se znatno i koncentracija apolipoproteina B. Također, simvastatin umjereno povisuje koncentraciju HDL-kolesterola i smanjuje razinu triglicerida u plazmi.

Posljedica toga je smanjenje omjera ukupni kolesterol/HDL-kolesterol i omjera LDL/HDL-kolesterol.

### Visok rizik od razvoja koronarne srčane bolesti ili postojeće koronarne srčane bolesti

U HPS studiji ispitivan je učinak simvastatina u 20 536 bolesnika (u dobi od 40 do 80 godina), s hiperlipidemijom ili bez nje, s koronarnom srčanom bolesti, ostalim okluzivnim bolestima arterija i dijabetesom melitusom. U ovoj studiji, 10 269 bolesnika liječeno je s 40 mg/dan simvastatina i 10 267 bolesnika je primalo placebo, prosječno u periodu od 5 godina. Na početku je 6793 bolesnika (33%) imalo koncentraciju LDL-kolesterola ispod 116 mg/dL; 5063 bolesnika (25%) je imalo

koncentraciju između 116 mg/dL i 135 mg/dL; i 8680 bolesnika (42%) je imalo razinu kolesterola veću od 135 mg/dL.

Liječenje simvastatinom (40 mg/dan) u usporedbi s placebom značajno je reduciralo rizik svih uzroka smrtnosti (1328 [12,9%] za simvastatinom liječene bolesnike, nasuprot 1507 [14,7%] za bolesnike koji su uzimali placebo;  $p = 0,0003$ ), u odnosu na 18% smanjenje smrtnosti od koronarne bolesti (587 [5,7%] nasuprot 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; redukcija apsolutnog rizika za 1,2%). Redukcija smrtnosti od ne-vaskularnih bolesti nije dosegla statističku značajnost. Simvastatin je također smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (zbirni cilj istraživanja nefatalnih infarkta miokarda ili smrti od koronarne bolesti) za 27% ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin je reducirao potrebu za postupke koronarne revaskularizacije (uključujući operacije koronarnih prijemnica i perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku), te periferne i ostale nekoronarne postupke revaskularizacije za 30% ( $p < 0,0001$ ) i 16% ( $p = 0,006$ ), pojedinačno. Simvastatin je reducirao rizik moždanog udara za 25% ( $p < 0,0001$ ) što se može pripisati 30% redukciji moždanog udara koji se odnosi na ishemični moždani udar ( $p < 0,0001$ ). Što se tiče grupe bolesnika s dijabetesom, simvastatin je reducirao rizik razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući periferne revaskularizirajuće postupke poput kirurške angioplastike, amputacije donjih udova, ili ulkusa na potkoljenicama za 21% ( $p = 0,0293$ ). Smanjenje je bilo proporcionalno u svim podskupinama, uključujući one bez koronarne bolesti, ali koje su imale cerebrovaskularnu ili perifernu arterijalnu bolest, žene i muškarce koji su bili ispod ili iznad 70 godina pri ulasku u studiju, prisutnost ili odsutnost hipertenzije i posebno one s LDL-kolesterolom ispod 3,0 mmol/l kod uključivanja.

U Skandinavskoj Simvastatin Survival Studiji (4S), učinak simvastatina na ukupnu smrtnost je procijenjen na 4444 bolesnika s koronarnom srčanom bolesti i bazičnim ukupnim kolesterolom 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). U ovoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj kontroliranoj studiji, bolesnici s anginom ili prethodnim infarktom miokarda liječeni su dijetom, standardnom njegom i simvastatinom 20-40 mg/dan ( $n = 2221$ ) ili placebom ( $n = 2223$ ) u prosječnom periodu od 5,4 godine. Simvastatin je reducirao rizik smrtnosti za 30% (apsolutni rizik redukcije je 3,3%). Rizik smrtnosti od koronarne srčane bolesti je reduciran za 42% (apsolutni rizik redukcije je 3,5%). Simvastatin je također smanjio rizik pojave velikih koronarnih događaja (smrt od koronarne srčane bolesti plus hospitalizirani, verificirani i tihi nefatalni infarkt miokarda) za 34%. Nadalje, simvastatin je značajno reducirao rizik fatalnog i nefatalnog cerebrovaskularnog događaja (moždani udar i TIA) za 28%. Razlika između grupa obzirom na smrtnost uzrokovanu drugim događajima osim kardiovaskularnim nije bila statistički značajna.

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 polovici tih slučajeva miopatija nastala tijekom prve godine liječenja. Miopatija se tijekom svake sljedeće godine liječenja javljala učestalošću od približno 0,1 %.

### Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana hiperlipidemija

U istraživanjima u kojima je uspoređivana učinkovitost i sigurnost simvastatina od 10, 20, 40 i 80 mg dnevno u bolesnika s hiperkolesterolemijom, prosječna redukcija LDL kolesterola iznosila je 30%, 38%, 41% i 47%. U istraživanjima bolesnika s kombiniranom (miješanom) hiperlipidemijom koji su primali simvastatin u dozama od 40 mg i 80 mg, prosječna redukcija triglicerida iznosila je 28%, odnosno 33% (placebo: 2%), a prosječni porast HDL-kolesterola je bio 13%, odnosno 16% (placebo: 3%), pojedinačno.

### Klinička ispitivanja u djece i adolescenata (u dobi od 10 do 17 godina)

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 u dozi od 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 dnevno 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 dnevno 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 aktivnu beta-hidroksi kiselinu koja je snažni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se događa uglavnom u jetri. Opseg hidrolize u ljudskoj plazmi je vrlo spor.

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

### *Apsorpcija*

Simvastatin se dobro apsorbira i podliježe opsežnom metabolizmu prilikom prvog prolaska kroz jetru. Metabolizam u jetri ovisi o protoku krvi kroz jetru. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Bioraspoloživost aktivnog metabolita, beta-hidroksi kiseline, u sistemskoj cirkulaciji nakon oralne primjene simvastatina je manja od 5% primijenjene doze. Najveću

koncentraciju u plazmi aktivni metabolit postiže za 1-2 sata. Ispitivanja s jednom ili više doza simvastatina pokazala su da se lijek ne nakuplja kod višekratnog doziranja. Istodobno uzimanje hrane 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 njegovog aktivnog metabolita vezano je za proteine plazme.

#### *Eliminacija*

Simvastatin se aktivno prenosi u hepatocite pomoću transportnog proteina OATP1B1.

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Glavni metaboliti simvastatina u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri aktivna metabolita.

Nakon oralne doze radioaktivnog simvastatina u čovjeka, 13% radioaktivnosti je nađeno u mokraći, a 60% u stolici tijekom 96 sati. Količina nađena u stolici predstavlja apsorbirani lijek izlučen putem žuči, kao i neapsorbirani dio lijeka. Poluvijek eliminacije aktivnog metabolita, beta-hidroksi kiseline, nakon njegove intravenske primjene, iznosio je prosječno 1,9 sati. Prosječno se samo 0,3% intravenske doze izlučuje u mokraći u obliku inhibitora.

#### *Specifične populacije*

Nosioci SLC01B1 gena c.521T>C alela imaju nižu OATP1B1 aktivnost. Srednja izloženost (AUC) glavnog aktivnog metabolita, simvastatinske kiseline je 120% u heterozigotnih nosioca alela C (CT) i 221% u homozigotnih nosioca (CC) u odnosu na bolesnike koji imaju najčešći genotip (TT). C alel ima učestalost od 18% u europskoj populaciji. Kod bolesnika sa SLC01B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinu, koja može voditi povećanom riziku od pojave rabdomiolize (vidjeti dio 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Na temelju rezultata uobičajenih ispitivanja farmakodinamike, toksičnosti nakon višekratnog doziranja, genotoksičnosti i kancerogenosti u životinja, nema drugih rizika za ljude osim onih koji se mogu očekivati kao posljedica farmakološkog mehanizma djelovanja. Kod štakora i kunića, najviše podnošljive doze simvastatina nisu uzrokovale malformacije fetusa niti su utjecale na fertilitet, reproduktivne funkcije ili neonatalni razvoj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

laktoza, bezvodna  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
butilhidroksianizol  
magnezijev stearat  
talk

#### *Film ovojnica:*

hidroksipropilceluloza

hipromeloza  
talk  
titanijev dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

*Simvastatin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete:*

20 (2x10) filmom obloženih tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

28 (2x14) filmom obloženih tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

*Simvastatin PharmaS 40 mg filmom obložene tablete:*

28 (2x14) filmom obloženih tableta, u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

60 (6x10) filmom obloženih tableta, u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Ne postoje posebne upute o uporabi/rukovanju.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Simvastatin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-051670509

Simvastatin PharmaS 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-098448399

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

24. rujan 2010./ 25. rujan 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Veljača, 2019.