

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SINVACOR 10 mg filmsko obložene tablete
SINVACOR 20 mg filmsko obložene tablete
SINVACOR FORTE 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SINVACOR 10 mg: ena tableta vsebuje 10 mg simvastatina.
SINVACOR 20 mg: ena tableta vsebuje 20 mg simvastatina.
SINVACOR FORTE 40 mg: ena tableta vsebuje 40 mg simvastatina.

Pomožne snovi:

SINVACOR 10 mg: 67,2 mg laktoze (70,7 mg laktoze monohidrata)
SINVACOR 20 mg: 134,4 mg laktoze (141,5 mg laktoze monohidrata)
SINVACOR 40 mg: 268,9 mg laktoze (283,0 mg laktoze monohidrata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

SINVACOR 10 mg filmsko obložene tablete so barve breskve, bikonveksne in okrogle oblike.
SINVACOR 20 mg filmsko obložene tablete so kožne barve, bikonveksne, ovalne oblike, z vtisnjeno oznako "ZOCOR" ali brez oznake na eni strani in oznako "MSD 740" na drugi strani.
SINVACOR FORTE 40 mg filmsko obložene tablete so opečnato rdeče barve, bikonveksne, ovalne oblike, z vtisnjeno oznako "ZOCOR" ali brez oznake na eni strani in oznako "MSD 749" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodaten ukrep ob dieti, če odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe (npr. telovadba, znižanje telesne teže) ni zadosten.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije kot dodatek dieti in drugim ukrepom za znižanje ravni maščob (npr. afereza LDL) ali, če tovrstni ukrepi niso primerni.

Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Zmanjšanje srčno-žilne obolenosti in umrljivosti pri bolnikih z izraženo aterosklerotično srčno-žilno boleznijo ali sladkorno boleznijo, pri katerih je raven holesterola normalna ali zvišana, kot dodatek k ureditvi drugih dejavnikov tveganja in drugemu kardioprotektivnemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo SINVACOR se daje v odmerku 5–80 mg na dan, ki ga bolnik zaužije zvečer v enkratnem odmerku. Če je potrebno, odmerek prilagajamo v najmanj 4-tedenskih razmikih, in sicer do največ 80 mg na dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. 80 mg odmerek priporočamo le pri bolnikih s hudo

hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavji 4.4. in 5.1).

Hiperholesterolemija

Bolniku je treba uvesti standardno dieto za zniževanje holesterola, ki se je mora držati med zdravljenjem z zdravilom SINVACOR. Običajni začetni odmerek je 10–20 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno veliko znižanje LDL-holesterola (več kot 45 %), je lahko začetni odmerek 20–40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Če je odmerek treba prilagoditi, se pri tem držite zgornjega navodila.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na osnovi rezultatov nadzorovane klinične študije znaša priporočeni odmerek zdravila SINVACOR 40 mg/dan zvečer ali 80 mg/dan, razdeljeno na tri odmerke, in sicer 20 mg, 20 mg in večerni odmerek 40 mg. Zdravilo SINVACOR je pri teh bolnikih treba uporabljati kot dodatek k drugim ukrepom za znižanje ravni maščob (npr. LDL-afereza) ali če taki načini zdravljenja niso dostopni.

Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Pri bolnikih z velikim tveganjem za koronarno bolezen srca (KBS, s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajni odmerek zdravila SINVACOR 20–40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Zdravljenje z zdravili lahko uvedemo hkrati z dieto in s telovadbo. Če je odmerek treba prilagoditi, se pri tem držite zgornjega navodila.

Sočasno zdravljenje

Zdravilo SINVACOR je učinkovito v monoterapiji ali v kombinaciji z izmenjevalci žolčnih kislin. Odmerek je treba vzeti 2 uri ali več pred ali 4 ure ali več po zaužitju izmenjevalca žolčnih kislin.

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

Odmerjanje pri ledvični okvari

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba spreminjati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina $<0,5$ ml/s (<30 ml/min)) je treba skrbno razmisliti o odmerkih nad 10 mg/dan, in take odmerke, če se izkažejo za potrebne, uporabljati previdno.

Uporaba pri starejših

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 10-17 let)

Pri otrocih in mladostnikih (fantje, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več in dekleta vsaj eno leto po menarhi, stari 10-17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočeni običajni začetni odmerek 10 mg enkrat na dan, zvečer. Otrokom in mladostnikom je treba pred začetkom zdravljenja s simvastatinom uvesti standardno dieto za zniževanje holesterola, katero je treba nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočen razpon odmerkov je 10-40 mg/dan. Največji priporočen odmerek je 40 mg/dan. Odmerke je treba individualno prilagoditi v skladu s priporočenim ciljem zdravljenja glede na smernice za pediatrično zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Odmerke je treba prilagajati v najmanj 4 tedenskih intervalih.

Izkušnje o uporabi zdravila SINVACOR pri otrocih pred puberteto so omejene.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno zvišanje serumskih transaminaz
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir), eritromicin, klaritromicin, telitromicin in nefazodon) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, tako kot ostali zaviralci reduktaze HMG CoA, občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, pri čemer je raven kreatin kinaze (CK) povišana na več kot desetkratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN). Miopatija včasih poteka kot rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje, zelo redko je prišlo do smrtnih primerov. Tveganje za miopatijo je povečano pri visoki aktivnosti zaviranja reduktaze HMG CoA v plazmi.

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

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

Meritve kreatin kinaze

Merjenje kreatin kinaze se ne sme opravljati po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti kateregakoli verjetnega drugega vzroka porasta CK, saj je v takih okoliščinah težko interpretirati izmerjeno vrednost. Če je začetna vrednost CK pomembno povišana (> 5 x ZMN), je treba rezultat potrditi z meritvijo v 5–7 dneh po prvi meritvi.

Pred zdravljenjem

Vsem bolnikom, ki se začnejo zdraviti s simvastatinom ali pri katerih povečamo odmerek simvastatina, je treba svetovati v zvezi s tveganjem za miopatijo. Povedati jim je treba, naj takoj sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic.

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

- pri starejših (≥ 65 let),
- pri ženskem spolu,
- pri ledvični okvari,
- pri nenadzorovanem hipotiroidizmu,
- pri osebni ali družinski anamnezi dednih mišičnih bolezni,
- pri bolnikih s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice,
- pri zlorabi alkohola.

V takih primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na potencialno korist, priporočamo klinični nadzor. Če je pri bolniku že prej prišlo do mišične okvare pri zdravljenju s fibratom ali statinom, je treba zdravljenje z drugim zdravilom istega razreda uvesti previdno. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana ($> 5 \times \text{ZMN}$), zdravljenja ne smemo začeti.

Med zdravljenjem

Če med zdravljenjem s statinom pride do bolečin v mišicah, oslabelosti ali krčev mišic, je treba bolniku izmeriti vrednost CK. Če je ta vrednost pomembno zvišana ($> 5 \times \text{ZMN}$), ne da bi bil bolnik prej izpostavljen velikemu telesnemu naporu, je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in bolnika motijo čez dan, lahko razmislimo o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK $< 5 \times \text{ZMN}$. Če iz kateregakoli drugega vzroka sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se raven CK normalizira, lahko razmislimo o ponovni uvedbi statina ali o uvedbi drugega statina v najmanjšem odmerku in ob skrbnem nadzoru.

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

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovano večjo operacijo ter ob vsaki hujši akutni bolezni ali večji nujni operaciji.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja miopatije zaradi medsebojnega delovanja zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)

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

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča tudi ob sočasni uporabi drugih fibratov ali ob sočasni uporabi amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje je povečano ob sočasni uporabi diltiazema ali amlodipina in simvastatina 80 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5).

V zvezi z zaviralci CYP3A4 je posledično kontraindicirana uporaba simvastatina sočasno z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavirom), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med zdravljenjem začasno prekiniti jemanje simvastatina. Poleg tega je potrebna previdnost pri kombinaciji simvastatina in nekaterih drugih, šibkejših zaviralcev CYP3A4: flukonazola, ciklosporina, verapamila, diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Treba se je izogibati sočasnemu uživanju soka grenivke in simvastatina.

Odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom, danazolom ali gemfibrozilom. Treba se je izogibati kombinirani uporabi simvastatina in gemfibrozila, razen če je verjetno, da bo korist odtehtala povečano tveganje te kombinacije zdravil. Koristi kombinirane uporabe simvastatina 10 mg na dan z drugimi fibrati (razen fenofibrata), ciklosporinom ali danazolom je treba previdno pretehtati glede na morebitna tveganja teh kombinacij (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pri predpisovanju fenofibrata s simvastatinom je potrebna previdnost, saj lahko ti zdravili povzročita miopatijo tudi pri samostojni uporabi.

Treba se je izogibati kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih nad 20 mg na dan skupaj z amiodaronom ali verapamilom, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih, višjih od 40 mg na dan, in diltiazema ali amlodipina se je treba izogibati, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

S sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), so bili povezani redki primeri miopatije/rabdomiolize, vendar pa miopatijo lahko povzroči tudi vsako zdravilo posebej.

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

V vmesni analizi trenutno potekajoče preživetvene študije je neodvisen odbor za spremljanje varnosti odkril višjo pojavnost miopatije pri kitajskih bolnikih, ki so jemali simvastatin 40 mg in nikotinsko kislino/laropiprant 2000 mg/40 mg, kot je bilo pričakovano. Zato je pri zdravljenju kitajskih bolnikov, ki jemljejo simvastatin (predvsem odmerke 40 mg ali več) skupaj z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin, potrebna previdnost. Ker je tveganje za miopatijo pri statinih odvisno od odmerka, pri kitajskih bolnikih ne priporočamo uporabe simvastatina 80 mg skupaj z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin. Ni znano, ali je tveganje za miopatijo povečano tudi pri drugih azijskih bolnikih, sočasno zdravljenih s simvastatinom in z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin.

Če se kombinacija izkaže za potrebno, je treba bolnike, ki se zdravijo s fusidno kislino in simvastatinom skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5). V poštevek pride začasna prekinitiv zdravljenja s simvastatinom.

Učinki na jetra

V kliničnih študijah je pri nekaterih odraslih bolnikih, ki so dobivali simvastatin, prišlo do perzistentnega porasta (do $> 3 \times$ ZMN) serumskih transaminaz. Ko so pri teh bolnikih zdravljenje s simvastatinom prekinili ali opustili, se je raven transaminaz običajno počasi znižala na raven pred zdravljenjem.

Priporočljivo je opraviti teste delovanja jeter pred začetkom zdravljenja in nato vsakokrat, ko je to klinično indicirano. Bolniki, pri katerih odmerek povišamo na 80 mg, naj opravijo dodatne jetrne teste pred povečanjem odmerka, 3 mesece po povečanju odmerka na 80 mg, nato pa še v določenih časovnih razmikih (npr. vsake pol leta) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost zahtevajo bolniki, pri katerih se pojavi povišanje serumskih transaminaz. Pri teh bolnikih je treba meritev takoj ponoviti

in jo nato ponavljati pogosteje. Če se raven transaminaz zvišuje, še zlasti, če se poveča do $3 \times \text{ZMN}$ in je perzistentna, je treba opustiti zdravljenje s simvastatinom.

Pri bolnikih, ki uživajo znatno količino alkohola, je treba zdravljenje uporabljati previdno.

Kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov so pri zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem ($< 3 \times \text{ZMN}$) porastu serumskih transaminaz. Te spremembe so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja s simvastatinom, so bile pogosto prehodne, brez spremljajočih simptomov in niso zahtevale prekinitve zdravljenja.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki bolezni lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 10-17 let)

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih, starih 10-17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo so ovrednotili v nadzorovanem kliničnem preizkušanju pri mladostnikih, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več, in mladostnicah vsaj eno leto po menarhi. Bolniki, zdravljeni s simvastatinom, so imeli v splošnem podoben profil neželenih učinkov, kot tisti, ki so prejeli placebo. **Odmerkov, večjih od 40 mg, v tej populaciji niso preučevali.** V tej omejeni nadzorovani študiji ni bilo zaznavnega učinka na rast ali spolni razvoj pri mladostnikih obeh spolov ter kakršnegakoli učinka na dolžino menstrualnega cikla pri mladostnicah (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Mladostnicam je treba med zdravljenjem s simvastatinom svetovati glede uporabe primerne kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, starih < 18 let, učinkovitosti in varnosti v obdobju zdravljenja, daljšem od 48 tednov, niso preučevali. Pri teh bolnikih dolgoročni učinki na fizični, intelektualni in spolni razvoj niso znani. Simvastatina niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 10 let, prav tako ne pri otrocih pred puberteto in dekletih pred menarho.

Pomožna snov

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakodinamične interakcije

Interakcije z zdravili za zniževanje lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo pri samostojnem jemanju
Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, je povečano ob sočasnem jemanju s fibrati. Ob tem obstaja tudi farmakokinetična interakcija z gemfibrozilom, pri kateri se poveša plazemska raven simvastatina (glejte spodnje poglavje *Farmakokinetične interakcije* ter poglavji 4.2 in 4.4). Ni dokazov, da bi pri sočasnem jemanju simvastatina in fenofibrata tveganje za miopatijo presegalo seštevek posameznih tveganj vsakega zdravila. Za druge fibrate ni zadostnih podatkov o farmakovigilanci in farmakokinetiki. S sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), so bili povezani redki primeri miopatije/rhabdomiolize (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Priporočila za predpisovanje za zdravila, ki vstopajo v interakcije, so zbrana v spodnji preglednici (podrobnosti so navedene v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Interakcije med zdravili, povezane s povečanim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo

Zdravilo, ki vstopa v interakcije	Priporočila za predpisovanje
<i>Močni zaviralci CYP3A4:</i> itakonazol ketokonazol posakonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci HIV proteaze (npr. nelfinavir) nefazodon	S simvastatinom kontraindicirani
gemfibrozil	Ne uporabljajte skupaj, če pa je to potrebno, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan.
ciklosporin danazol drugi fibrati (razen fenofibrata)	Odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan.
amiodaron verapamil	Odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
diltiazem amlodipin	Odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg na dan.
fusidna kislina	Bolnike je treba skrbno spremljati. V poštev pride začasna prekinitvev zdravljenja s simvastatinom.
sok grenivke	Med jemanjem simvastatina se ne sme uživati soka grenivke.

Učinek drugih zdravil na simvastatin

Interakcije, pri katerih sodelujejo zaviralci CYP3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo tako, da povečajo koncentracijo zaviralne aktivnosti na reduktazo HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Med temi zaviralci so itakonazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir) in nefazodon. Sočasno jemanje itakonazola je povzročilo več kot 10-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini (aktivni beta-hidroksikislinski presnovek). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini.

Zato je kombinacija z itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci HIV proteaze (npr. nelfinavirom), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom kontraindicirana. Če se zdravljenju z itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med zdravljenjem jemanje simvastatina prekiniti. Potrebna je previdnost pri kombiniranju simvastatina z nekaterimi šibkejšimi zaviralci CYP3A4: s flukonazolom, ciklosporinom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Flukonazol

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

Ciklosporin

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se pri sočasni uporabi ciklosporina poveča zlasti pri večjih odmerkih simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Čeprav mehanizem še ni popolnoma dognan, se je pokazalo, da ciklosporin poveča AUC zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Povečanje AUC simvastatinove kisline je verjetno deloma posledica zaviranja CYP3A4.

Danazol

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se poveča pri sočasni uporabi danazola in večjih odmerkov simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gemfibrozil

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

Amiodaron

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem jemanju amiodarona in večjih odmerkov simvastatina (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so poročali o miopatiji pri 6 % bolnikov, ki so dobivali simvastatin 80 mg in amiodaron. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amiodaronom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- *Verapamil*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi verapamila in simvastatina 40 mg ali 80 mg (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je prišlo pri sočasnem jemanju z verapamilom do 2,3-kratnega porasta izpostavljenosti simvastatinovi kislini, kar je verjetno deloma posledica zavore CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno jemljejo verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg dnevno, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

- *Diltiazem*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi diltiazema in simvastatina 80 mg (glejte poglavje 4.4). Tveganje za miopatijo ni bilo povečano pri bolnikih, ki so sočasno jemali simvastatin 40 mg in diltiazem (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje diltiazema povzročilo 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini, verjetno zaradi zavore CYP3A4. Zato odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg dnevno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diltiazemom, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

- *Amlodipin*

Bolniki, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom in simvastatinom 80 mg, imajo povečano tveganje za miopatijo. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali simvastatin 40 mg in amlodipin, tveganje za miopatijo ni bilo povečano. V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje z amlodipinom povzročilo 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. Zato odmerek simvastatina ne sme preseči 40 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Niacin (nikotinska kislina)

S sočasno uporabo simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), so bili povezani redki primeri miopatije/rabdomiolize. V farmakokinetični študiji je pri sočasni uporabi enkratnega 2 g odmerka nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem s simvastatinom 20 mg

prišlo do zmerne povečanja AUC simvastatina in simvastatinove kisline ter C_{max} simvastatinove kisline.

Fusidna kislina

Tveganje za miopatijo se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in statinov, vključno s simvastatinom. Pri simvastatinu so poročali o posameznih primerih rhabdomiolize. V pošteved pride začasna prekinitev zdravljenja s simvastatinom. Če je zdravljenje potrebno, je treba bolnike, ki prejemajo fusidno kislino in simvastatin, skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Sok grenivke

Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4. Sočasno pitje velikih količin (več kot 1 liter na dan) soka grenivke in jemanje simvastatina je povečalo izpostavitve simvastatinovi kislini za 7-krat. Uživanje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je prav tako povzročilo 1,9-kratno povečanje izpostavitve. Med zdravljenjem s simvastatinom se je zato treba izogibati pitju soka grenivke.

Kolhicin

Pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina so pri bolnikih z ledvično okvaro poročali o miopatiji in rhabdomiolizi. Svetujemo skrbno klinično spremljanje bolnikov, ki se zdravijo s takšno kombinacijo.

Rifampicin

Ker je rifampicin močan induktor CYP3A4, se lahko pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z rifampicinom (npr. na zdravljenju tuberkuloze), zmanjša učinkovitost simvastatina. V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi rifampicina površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) simvastatinove kisline zmanjšala za 93 %.

Učinek simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin ne zavira citokroma P450 3A4. Zato ne pričakujemo, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4.

Peroralni antikoagulant

V dveh kliničnih študijah – v eni so sodelovali zdravi prostovoljci, v drugi pa bolniki s hiperholesterolemijo - je simvastatin 20–40 mg/dan zmerno potenciral učinek kumarinskih antikoagulantov. Protrombinski čas, izražen v INR (*International Normalized Ratio*), se je povečal z izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8 v skupini prostovoljcev ter z 2,6 na 3,4 v skupini bolnikov. Poročali so o zelo redkih primerih zvišanega INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba določiti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja s simvastatinom in dovolj pogosto v zgodnji fazi zdravljenja, da bi se prepričali, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Potem ko je enkrat dokumentiran stabilen protrombinski čas, lahko protrombinski čas spremljamo v razmikih, ki so sicer priporočeni za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Ob spremembi odmerka simvastatina ali opustitvi zdravljenja je treba ponoviti enak postopek. Zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo SINVACOR je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Varnost pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Kontroliranih kliničnih preskušanj s simvastatinom pri nosečnicah ni bilo. Obstajajo redka poročila o prirojenih napakah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcu reduktaze HMG CoA. V analizi približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti, kjer je v prvem trimesečju prišlo do izpostavljenosti zdravilu SINVACOR ali drugemu sorodnemu zaviralcu reduktaze HMG CoA, je bila pojavnost prirojenih napak primerljiva s celotno populacijo. To število

nosečnosti statistično zadostuje, da lahko izključimo 2,5-kraten ali večji porast prirojenih napak nad številom, ki se sicer pojavlja v celotni populaciji.

Čeprav ni dokazov, da bi se pojavnost prirojenih napak pri potomcih bolnikov, ki jemljejo zdravilo SINVACOR ali drug soroden zaviralec reduktaze HMG CoA, razlikovala od tiste v celotni populaciji, se lahko pri zdravljenju matere z zdravilom SINVACOR pri plodu zmanjša raven mevalonata, ki je predhodnik biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in prekinitev hipolipemičnega zdravila med nosečnostjo običajno ne bi smelo imeti velikega vpliva na dolgoročno tveganje zaradi primarne hiperholesterolemije. Iz teh vzrokov se zdravila SINVACOR ne sme uporabljati pri ženskah, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali ki menijo, da bi utegnile biti noseče. Zdravljenje z zdravilom SINVACOR je treba začasno prekiniti med nosečnostjo ali dokler se ne ugotovi, da ženska ni noseča. (Glejte poglavji 4.3 in 5.3.)

Dojenje

Ni znano, ali se simvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Ker se veliko zdravil izloča v materinem mleku in zaradi možnih resnih neželenih učinkov, naj ženske, ki jemljejo zdravilo SINVACOR, ne dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo SINVACOR nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji ali upravljanju strojev pa je treba upoštevati, da so v času trženja zdravila redko poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

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

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

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Redki: anemija

Psihiatrične motnje:

Zelo redki: nespečnost

Neznana: depresija

Bolezni živčevja:

Redki: glavobol, parestezija, omotica, periferna nevropatija

Zelo redki: pešanje spomina

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Neznana: intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil:

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: hepatitis/zlatenica

Zelo redki: jetrna odpoved

Bolezni kože in podkožja:

Redki: izpuščaji, srbenje, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Redki: miopatija* (vključno z miozitisom), rabdomioliza z ali brez akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4), bolečine v mišicah, mišični krči

* V kliničnem preizkušanju se je miopatija pogosteje pojavila pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg odmerkom zdravila SINVACOR na dan, v primerjavi z bolniki, zdravljenih z 20 mg odmerkom na dan (1,0 % oz. 0,02 %).

Motnje reprodukcije in dojk:

Neznana: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Redki: astenija

Redko so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval nekatere od naslednjih značilnosti: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povišanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, artritis in bolečine v sklepih, koprivnica, fotosenzitivnost, zvišana telesna temperatura, zardevanje, dispneja in splošna slabost.

Preiskave

Redki: zvišanje serumskih transaminaz (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, γ -glutamil transpeptidaze) (glejte poglavje 4.4 *Učinki na jetra*), zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje ravni serumske CK (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami
- izguba spomina
- motnje spolne funkcije

Otroci in mladostniki (stari 10-17 let)

V 48 tednov trajajoči študiji, ki je vključevala otroke in mladostnike obeh spolov (fantje, ki po Tannerjevi lestvici dosejajo stopnjo II ali več in dekleta vsaj eno leto po menarhi), stare 10-17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 175), je bil profil varnosti in tolerance v skupini, zdravljeni z zdravilom SINVACOR, podoben skupini, ki je prejela placebo. Dolgoročni učinki na fizični, intelektualni in spolni razvoj niso znani. Za obdobje po enem letu zdravljenja trenutno ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavja 4.2, 4.4, in 5.1).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do sedaj so poročali o posameznih primerih zaužitja prevelikega odmerka, največji je znašal 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni. Ob zaužitju prevelikega odmerka so potrebni simptomatski in podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG CoA
Oznaka ATC: C10A A01

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira v ustrezno aktivno beta-hidroksikislinsko obliko, ki močno zavira reduktazo HMG CoA (3 hidroksi – 3 metilglutaril CoA reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo HMG CoA v mevalonat, ki je začetna in hitrost omejujoča stopnja biosinteze holesterola.

Zdravilo SINVACOR dokazano znižuje tako normalne kot zvišane ravni LDL-holesterola. LDL se tvori iz lipoproteinov z zelo nizko gostoto (VLDL), katabolizira pa se predvsem preko LDL-receptorjev z veliko afiniteto. Mehanizem, s katerim zdravilo SINVACOR znižuje LDL, lahko vključuje tako znižanje koncentracije VLDL-holesterola kot indukcijo LDL-receptorja, kar vodi v zmanjšano nastajanje in povečan katabolizem LDL-holesterola. Med zdravljenjem z zdravilom SINVACOR se znatno zniža tudi apolipoprotein B. Poleg tega zdravilo SINVACOR zmerno zviša HDL-holesterol in zniža plazemsko raven trigliceridov. Posledično se znižajo razmerja celokupnega holesterola in HDL-holesterola ter LDL-holesterola in HDL-holesterola.

Veliko tveganje za koronarno bolezen srca (KBS) ali obstoječa koronarna bolezen srca

V študiji HPS (*Heart Protection Study*) so učinek zdravljenja z zdravilom SINVACOR ocenjevali pri 20.536 bolnikih (starih 40–80 let) s hiperlipidemijo ali brez nje in s koronarno boleznijo srca, drugo okluzivno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo. V tej študiji so 10.269 bolnikov zdravili z zdravilom SINVACOR 40 mg/dan in 10.267 bolnikov s placebom, povprečno je zdravljenje trajalo 5 let. Ob vstopu v študijo je bila raven LDL-holesterola pri 6.793 bolnikih (33 %) pod 3,0 mmol/l (116 mg/dl), pri 5.063 bolnikih (25 %) med 3,0 mmol/l in 3,5 mmol/L (med 116 mg/dl in 135 mg/dl), pri 8.680 bolnikih (42 %) pa je bila raven višja od 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

Zdravljenje z zdravilom SINVACOR 40 mg/dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo tveganje za smrt iz vseh vzrokov (1328 [12,9 %] pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom, proti 1507 [14,7 %] pri bolnikih, ki so dobivali placebo; $p = 0,0003$), zaradi 18 % zmanjšanja deleža koronarne smrti (587 [5,7 %] proti 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolutno zmanjšanje tveganja za 1,2 %). Zmanjšanje nežilnih smrti ni doseglo praga statistične pomembnosti. Zdravilo SINVACOR je zmanjšalo tudi tveganje za velike koronarne dogodke (sestavljene opazovani dogodek je zajemal neusodni MI ali koronarno smrt) za 27 % ($p < 0,0001$). Zdravilo SINVACOR je zmanjšalo potrebo po posegih za koronarno revaskularizacijo (koronarni obvod ali perkutana transluminalna koronarna angioplastika) za 30 % ($p < 0,0001$) ter postopke za periferno in drugo nekoronarno revaskularizacijo za 16 % ($p = 0,006$). Zdravilo SINVACOR je zmanjšalo tveganje za kap za 25 % ($p < 0,0001$), kar gre na račun 30 % zmanjšanja ishemične kapi ($p < 0,0001$). Poleg tega je zdravilo SINVACOR v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo zmanjšalo tveganje za zaplete na velikih žilah, vključno s tveganjem za posege za periferno revaskularizacijo (operacija ali angioplastika), amputacij spodnjih udov ter razjed na nogah za 21 % ($p = 0,0293$). Sorazmerno zmanjšanje deleža dogodkov je bilo v vsaki preučevani podskupini bolnikov podobno, tako pri preiskovancih brez koronarne bolezni, ki pa so imeli možganskožilno ali periferno arterijsko bolezen, pri moških in ženskah, pri preiskovancih, ki so bili ob vstopu v študijo mlajši ali starejši od 70 let, kot pri preiskovancih s hipertenzijo in brez nje, ter še posebej pri tistih z LDL-holesterolom pod 3,0 mmol/l (115 mg/dl) ob vključitvi v študijo.

V študiji 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) so ocenjevali vpliv zdravljenja z zdravilom SINVACOR na celokupno umrljivost pri 4.444 bolnikih s KBS in izhodiščno vrednostjo celokupnega holesterola 5,5-8,0 mmol/l (212-309 mg/dl). V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so bolnike z angino pektoris ali po srčnem infarktu (MI) zdravili z dieto in običajnimi zdravili ter zdravilom SINVACOR 20–40 mg/dan (n = 2.221) ali s placebom (n = 2.223), povprečno 5,4 let. Zdravilo SINVACOR je zmanjšalo tveganje za smrt za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi KBS se je zmanjšalo za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,5 %). Zdravilo SINVACOR je zmanjšalo tudi tveganje za velike koronarne dogodke (koronarna smrt ter klinično potrjen, tih MI brez smrtnega izida) za 34 %. Poleg tega je zdravilo SINVACOR pomembno zmanjšalo tveganje za možganskožilne dogodke, ki se končajo s smrtjo ali brez smrti (kap in prehodni ishemični napadi), in sicer za 28 %. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike pri umrljivosti, ki ni srčno-žilnega vzroka.

V študiji SEARCH (*The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) so pri 12.064 bolnikih z miokardnim infarktom v anamnezi ovrednotili učinek zdravljenja z zdravilom SINVACOR 80 mg v primerjavi z odmerkom 20 mg (srednji čas spremljanja 6,7 let) na velike žilne dogodke (opredeljene kot usodna KBS, neusodni MI, postopek koronarne revaskularizacije, usodna ali neusodna kap, postopek periferne revaskularizacije). Med obema skupinama ni bilo značilne razlike v pojavnosti velikih žilnih dogodkov; za zdravilo SINVACOR 20 mg (n=1553) 25,7 % v primerjavi z zdravilom SINVACOR 80 mg (n= 1477) 24,5 %; RR 0,94, 95-odstotni IZ: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika v LDL-holesterolu med obema skupinama je bila tekom študije $0,35 \pm 0,01$ mmol/L ($13,5 \pm 0,4$ mg/dl). Varnostna profila sta bila podobna v obeh skupinah, razen tega, da je bila pojavnost miopatijske pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom SINVACOR 80 mg, približno 1,0 %, v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg. Približno polovica teh primerov miopatijske se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatijske v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, ki so primerjale učinkovitost in varnost simvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je povprečno znižanje ravni LDL-holesterola znašalo 30 % pri 10 mg simvastatina na dan, 38 % pri 20 mg simvastatina na dan, 41 % pri 40 mg simvastatina na dan ter 47 % pri 80 mg simvastatina na dan. V študijah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so jemali simvastatin, je povprečno znižanje trigliceridov znašalo 28 % pri 40 mg in 33 % pri 80 mg simvastatina (placebo: 2 %), povprečni porast HDL-holesterola pa je bil 13 % pri 40 mg in 16 % pri 80 mg simvastatina (placebo: 3 %).

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

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so 175 bolnikov (99 fantov, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več ter 76 deklet vsaj eno leto po menarhi), starih 10-17 let (povprečna starost 14,1 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 24 tednov prejeli simvastatin ali placebo (izhodiščna študija). V študijo so vključili bolnike z izhodiščno vrednostjo LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l (med 160 in 400 mg/dl) in z vsaj enim od staršev z vrednostjo LDL-holesterola $> 4,9$ mmol/l (189 mg/dl). Odmerek simvastatina (enkrat na dan zvečer) je bil 10 mg prvih 8 tednov, 20 mg naslednjih 8 tednov ter 40 mg v nadaljevanju. 144 bolnikov se je odločilo nadaljevati zdravljenje in so v 24-tedenskem podaljšanju študije prejeli 40 mg simvastatina ali placebo.

Zdravilo Sinvacor je statistično značilno znižalo plazemske vrednosti LDL-holesterola, trigliceridov (TG) in apolipoproteina B (Apo B). Rezultati podaljšane študije so bili v 48. tednu primerljivi s tistimi iz izhodiščne študije. Po 24 tednih zdravljenja je bila dosežena povprečna vrednost LDL-holesterola v skupini, ki je prejela zdravilo Sinvacor 40 mg, 3,2 mmol/l (124,9 mg/dl), v razponu od 1,7-7,5 mmol/l (64,0-289,0 mg/dl) v primerjavi s 5,4 mmol/l (207,8 mg/dl), v razponu od 3,3-8,7 mmol/l (128,0-334,0 mg/dl) v skupini, ki je prejela placebo.

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (s povečevanjem odmerkov od 10, 20 na največ 40 mg na dan, v 8-tedenskih intervalih) je zdravilo Sinvacor znižalo povprečne vrednosti LDL-holesterola za 36,8 % (placebo: 1,1 % povešanje glede na izhodišče), vrednosti Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), srednje vrednosti TG za 7,9 % (placebo: 3,2 %) in povečalo povprečne vrednosti HDL-holesterola za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgoročni učinki zdravila Sinvacor na kardiovaskularne dogodke pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso znani.

Učinkovitosti in varnosti odmerkov nad 40 mg na dan pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso preučevali. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja otrok s simvastatinom glede zmanjšanja obolenosti in umrljivosti odraslih ni bila ovrednotena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktivni lakton, ki *in vivo* hitro hidrolizira v ustrezno beta-hidroksi kislino, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza večinoma poteka v jetrih, hitrost hidrolize v človeški plazmi je zelo počasna.

Farmakokinetične lastnosti so ovrednotili pri odraslih. Farmakokinetični podatki pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Absorpcija

Simvastatin se pri človeku dobro absorbira in se pri prvem prehodu skozi jetra obilno ekstrahira iz plazme. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od jetrnega krvnega pretoka. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Ugotovljena razpoložljivost beta-hidroksi kisline v sistemskem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina je bila manj kot 5 % odmerka. Plazemska koncentracija aktivnih zaviralcev doseže višek približno 1–2 uri po zaužitju simvastatina. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enojnih in večkratnih odmerkov simvastatina je pokazala, da po ponovljenih odmerkih ni prišlo do akumulacije zdravila.

Porazdelitev

Simvastatin in njegov aktivni presnovek se v > 95 % vežeta na beljakovine.

Izločanje

Simvastatin je substrat CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina, ki se nahajajo v človeški plazmi, so beta-hidroksi kislina in še štiri aktivni presnovki. Po peroralnem zaužitju radioaktivnega simvastatina se je pri človeku 13 % radioaktivnosti izločilo z urinom in 60 % z blatom v 96 urah. Delež, ki se izloči z blatom, predstavlja ekvivalente zdravila, izločene z žolčem, ter tudi neabsorbirano zdravilo. Po intravenskem injiciranju beta-hidroksikislinskega presnovka je bil njegov razpolovni čas 1,9 ure. Povprečno se je v seču v obliki zaviralca izločilo samo 0,3 % i.v. odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SINVACOR 10 mg filmsko obložene tablete in SINVACOR 20 mg filmsko obložene tablete:*Jedro tablete:*

askorbinska kislina (E 300)
butilhidroksianizol (E 320)
citronska kislina monohidrat (E 330)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E 572)
mikrokristalna celuloza (E 460)
predgeliran koruzni škrob (predgeliran škrob)

Filmska obloga:

hidroksipropilceluloza (E 463)
hipromeloza (E 464)
rdeč in rumen železov oksid (E 172)
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)

SINVACOR FORTE 40 mg filmsko obložene tablete:*Jedro tablete:*

askorbinska kislina (E 300)
butilhidroksianizol (E 320)
citronska kislina monohidrat (E 330)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E 572)
mikrokristalna celuloza (E 460)
predgeliran koruzni škrob (predgeliran škrob)

Filmska obloga:

hidroksipropilceluloza (E 463)
hipromeloza (E 464)
smukec (E 553b)
rdeč železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Izogibajte se temperaturi nad 50 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**SINVACOR 10 mg:**

Pretisni omoti iz trislojnega filma iz polivinil klorida (PVC) / polietilena (PE) / polivinilidin klorida (PVDC) in aluminijaste folije v škatlah po 30 tablet (3x10).

SINVACOR 20 mg:

Pretisni omoti iz trislojnega filma iz polivinil klorida (PVC) / polietilena (PE) / polivinilidin klorida (PVDC) in aluminijaste folije v škatlah po 28 tablet (2x14) in 98 tablet (7x14).

SINVACOR FORTE 40 mg:

Pretisni omoti iz trislojnega filma iz polivinil klorida (PVC) / polietilena (PE) / polivinilidin klorida (PVDC) in aluminijaste folije v škatlah po 28 tablet (2x14) in 98 tablet (7x14).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

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

SINVACOR 10 mg:

Škatla s 30 tabletami: 5363-I-1970/09

SINVACOR 20 mg:

Škatla z 28 tabletami: 5363-I-1971/09

Škatla z 98 tabletami: 5363-I-1972/09

SINVACOR FORTE 40 mg:

Škatla z 28 tabletami: 5363-I-1973/09

Škatla z 98 tabletami: 5363-I-1974/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 28.04.1997

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 09.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.08.2011