

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

HOLLESTA[®] 10 mg филм таблете

HOLLESTA[®] 20 mg филм таблете

HOLLESTA[®] 40 mg филм таблете

симвастатин

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна филм таблета садржи 10 mg симвастатина.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством : лактоза, монохидрат.

Једна филм таблета садржи 20 mg симвастатина.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством : лактоза, монохидрат.

Једна филм таблета садржи 40 mg симвастатина.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством : лактоза, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

- Филм таблете

HOLLESTA 10 mg филм таблете: округле, биконвексне филм таблете црвено-ружичасте боје, са подеоном линијом на једној страни. Таблета се може поделити на једнаке дозе.

HOLLESTA 20 mg филм таблете: округле, биконвексне филм таблете црвено-ружичасте боје, са подеоном линијом на једној страни. Таблета се може поделити на једнаке дозе.

HOLLESTA 40 mg филм таблете: округле, биконвексне филм таблете црвено-ружичасте боје, са подеоном линијом на једној страни. Таблета се може поделити на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Хиперхолестеролемија

Терапија примарне хиперхолестеролемије или мешовите дислипидемије, као допуна дијети, када нема адекватног одговора на дијету и друге нефармаколошке третмане (нпр. физичка активност, редукција телесне масе).

Терапија хомозиготне породичне хиперхолестеролемије као додаток дијети и другим третманима за смањење липида (нпр. LDL афереза) или када овакви третмани нису одговарајући.

Превенција кардиоваскуларних обољења

Смањење кардиоваскуларног морталитета и морбидитета код пацијената са манифестним атеросклерозним кардиоваскуларним обољењима или дијабетес мелитусом, са нормалним или повећаним нивоом холестерола, као додаток другој кардиопротективној терапији у циљу корекције фактора ризика (видети одељак 5.1).

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Дозирање се креће од 5-80 mg на дан, орално, као појединачна доза увече. Прилагођавање дозе, уколико је потребно, треба да се врши у интервалу који није краћи од 4 недеље, максимално до 80 mg на дан, као појединачна доза увече. Дозирање од 80 mg дневно препоручује се само код пацијената са тешком хиперхолестеролемијом и великим ризиком од развоја кардиоваскуларних компликација када нису постигнути жељени терапијски резултати третманом мањим дозама и када се очекује да користи превазилазе потенцијалне ризике (видети одељке 4.4 и 5.1).

Хиперхолестеролемија

Пре почетка терапије леком HOLLESTA, пацијент треба да се подвргне стандардној дијети за смањење холестерола и да се придржава дијете у току трајања терапије. Уобичајена почетна доза је 10-20 mg дневно, дато у једној дневној дози, увече. Код пацијената код којих је потребно да се постигне веће смањење LDL холестерола (више од 45%), може се почети са дневном дозом од 20-40 mg, једнократно, увече. Прилагођавање дозе, уколико је потребно, треба спровести као што је горе наведено.

Хомозиготна породична хиперхолестеролемија

На основу резултата контролисане клиничке студије, препоручена почетна доза лека HOLLESTA је 40 mg/дан увече. Код ових пацијената лек HOLLESTA треба да се користи као додатна терапија другим третманима за снижавање липида (нпр. LDL афереза) или да се користи уколико су ти третмани недоступни.

Код пацијената који су истовремено на терапији леком ломитапид и леком HOLLESTA, не сме се прекорачити доза од 40 mg/дан (видети одељке 4.3, 4.4, и 4.5).

Превенција кардиоваскуларних обољења

Код пацијената са високим ризиком од настанка коронарних обољења (обољење срца, са или без хиперлипидемије) уобичајена доза лека HOLLESTA је 20 до 40 mg на дан, дато у једној дневној дози, увече. Терапију треба започети уз одговарајућу дијету и физичку активност. Уколико је потребно, треба да се изврши прилагођавање дозе.

Истовремена примена са другим лековима

Лек HOLLESTA је ефикасан уколико се прима сам или у комбинацији са секвестрантима жучне киселине. Лек HOLLESTA треба да се прими најмање 2 сата пре или 4 после примања секвестранта жучне киселине.

Код пацијената који су истовремено на терапији леком HOLLESTA и фибратима, осим гемфиброзила (видети одељак 4.3) или фенофибрата, доза лека HOLLESTA не сме бити већа од 10 mg/дан. Код пацијената који користе амјодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем истовремено са леком HOLLESTA, доза лека не сме бити већа од 20 mg/дан (видети одељке 4.4. и 4.5).

Дозирање код пацијената са оштећеном функцијом бубрега

Код пацијената са умереном реналном инсуфицијенцијом није потребно прилагођавати дозу.

Код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина <30 mL/мин) треба пажљиво размотрити дозе преко 10 mg /дневно и уколико је неопходно пажљиво их применити.

Дозирање код старијих пацијената

Није потребно прилагођавање дозе.

Педијатриска популација

За децу и адолесценте (дечади Tanner Stage II и више и девојчице које имају циклус најмање годину дана, од 10-17 година) са хетерозиготном породичном хиперхолестеролемијом, препоручена уобичајена почетна доза је 10 mg једном дневно, увече. Деца и адолесценти би требало да буду на стандардној дијети са малим уносом холестерола, пре започињања терапије леком HOLLESTA; дијету треба наставити током терапије симвастатином.

Препоручени дозни опсег је од 10-40 mg/дан; максимална препоручена доза је 40 mg/дан. Дозе би требало да буду индивидуалне у складу са препорученим терапијским циљем а у складу са препорукама за лечење педијатријских пацијената (видети одељке 4.4 и 5.1). Прилагођавање дозе треба радити на 4 недеље или дуже.

Искуства о употреби симвастатина у препубертетском периоду деце су лимитирана.

Начин примене

За оралну примену. Лек HOLLESTA се примењује као појединачна доза увече.

4.3. Контраиндикације

- Преосетљивост на симвастатин или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1. Активно обољење јетре или необјашњиво трајно повећање вредности серумских трансминаза.
- Трудноћа и дојење (видети одељак 4.6).
- Истовремена примена са потентних инхибитора ензима СYP3A4 (лекови који повећавају РИК приближно 5 пута и више) (итраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, инхибитори HIV протеазе (нпр. нелфинавир), боцепревил, телапревил, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекови који садрже кобицистат) (видети одељке 4.4 и 4.5).
- Истовремена примена лекова гемфиброзил, циклоспорин или даназол (видети одељке 4.4 и 4.5)
- Код пацијената са хиперхолестеролемијом, истовремена примена ломитапида и лека HOLLESTA у дозама > 40 mg (видети одељке 4.2, 4.4 и 4.5).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Миопатија/Рабдомиолиза

Симвастатин као и други инхибитори HMG – CoA редуктазе повремено може проузроковати миопатију, која се манифестује као бол, осетљивост (на додир) или мишићна слабост са порастом креатинин киназе (ЦК) више од 10 пута од горње границе од нормалних вредности. Миопатија се понекад може развити у форми рабдомиолизе, са или без акутне реналне инсуфицијенције, која се јавља секундарно као последица миоглобинурије, и врло ретко може довести до смртог исхода. Велике концентрације инхибитора HMG-CoA редуктазе у плазми повећавају ризик од миопатије. Као и са другим инхибиторима HMG-CoA редуктазе, ризик од миопатије / рабдомиолизе је дозно зависан. У бази података клиничких студија у којој је 41413 пацијената било на терапији симвастатином код 24747 (просечно 60%) који су били праћени најмање 4 године, инциденца миопатије је просечно износила 0,03%, 0,08% и 0,61% са дозама од 20, 40 и 80 mg/ дан. У овим случајевима, пацијенти су пажљиво праћени и неки лекови са којима су се јављале интеракције су били искључени.

У клиничкој студији у којој су пацијенти са историјом инфаркта миокарда третирани симвастатином 80 mg/дан (праћење 6, 7 година просечно), инциденца миопатије је просечно била 1% у поређењу са 0,02% за пацијенте на дозама од 20 mg/дан. Просечно, половина ових случајева миопатије се јавила током прве године третмана. Инциденца миопатије током сваке наредне године лечења је износила просечно 0,1 % (видети одељке 4.8 и 5.1).

Ризик од миопатије је већи код пацијената који су на терапији леком симвастатин у дози од 80 mg у поређењу са другим терапијама на бази статина који имају сличну ефикасност на снижавање

вредности LDL-холестерола. Због тога се доза од 80 mg лека HOLLESTA сме користити само код пацијената са озбиљном хиперхолестеролемијом и код пацијената са високим ризиком од кардиоваскуларних компликација код којих није постигнут терапијски ефекат нижим дозама и када се очекује да користи превазилазе потенцијалне ризике. Код пацијената који узимају лек симвастатин од 80 mg за које је потребан интерактивни агенс, треба да се користе ниже дозе симвастатина или алтернативни режим на бази статина са мањим потенцијалним лек-лек интеракцијама. (видети испод *Мере које су потребне да се смањи ризик од миопатије изазване интеракцијама лекова* и одељке 4.2, 4.3 и 4.5).

У клиничким испитивањима у којима су пацијенти са високим ризиком од кардиоваскуларног обољења на терапији симвастатином од 40 mg/дан (средње време праћења 3,9 година) инциденца појаве миопатије износи просечно 0,05% за пацијенте који нису кинеске популације (n = 7367) у поређењу са 0,24% за кинеске пацијенте (n = 5468). С обзиром на то да је једина азијска популација која је учествовала у испитивању била кинеска, опрез је потребан приликом прописивања симвастатина азијским пацијентима, стога, треба прописати најнижу почетну дозу.

Смањена функција транспортних протеина

Смањена функција ОАТР транспортних протеина јетре може повећати системску изложеност симвастатину и самим тим повећати ризик од миопатије и рабдомиолизе. Смањена функција се може јавити као резултат инхибиције интерактивних лекова (нпр циклоспорин) или код пацијената који носе SLCO1B1 c.521T>C генотип.

Пацијенти који носе SLCO1B1 алеле гена (ц.521T>C) кодирани за мање активни SLCO1B1 протеин имају повећану системску изложеност симвастатинској киселини и самим тим повећан ризик од миопатије. Ризик од миопатије настале применом великих доза (80 mg) симвастатина је 1% уопштено, без генетског тестирања. На основу резултата SEARCH студије, носиоци хомозиготног С алела (познати као CC) који су били на терапији симвастатином од 80 mg имају ризик од миопатије од 15% у току једне године, док ризик код носиоца хетерозиготног С алела (СТ) износи 1,5%. Ризик од 0,3% одговара пацијентима који имају најчешћи генотип (ТТ) (видети одељак 5.2). Где је то могуће, треба узети у обзир генотипизирање присуства С алела као део користи-ризика процене пре прописивања 80 mg симвастатина за појединачне пацијенте и избећи високе дозе код пацијената који имају (CC) генотип. Међутим, одсуство овог гена у генотипу не искључује могућност појаве миопатије.

Мерење креатинин киназе

Креатин киназа (СК) не сме се спроводити након напорног вежбања или у случају других могућих фактора који могу да повећају ниво СК, зато што је у таквим случајевима интерпретација резултата значајно отежана.

Уколико су почетне вредности креатинин киназе (СК) значајно повећане (више од 5 пута изнад горње границе нормалних вредности), тест треба поновити после 5 до 7 дана да би се резултати потврдили.

Пре почетка терапије

Сви пацијенти који почињу терапију симвастатином или они код којих се доза симвастатина повећава у току терапије, треба да буду упозорени на ризик од појаве миопатије и да се одмах обрате лекару уколико осете бол у мишићима, нарочито ако је праћен осетљивошћу или мишићном слабошћу.

Опрез је потребан код пацијената са предиспонирајућим факторима за развој рабдомиолизе.

У циљу одређивања граничне вредности, ниво креатинин киназе требало би одређивати пре почетка терапије у следећим ситуацијама код:

- старијих пацијената (преко 65 година старости),
- код особа женског пола,

- пацијената са оштећењем функције бубрега,
- пацијената са неконтролисаним хипотироидизмом,
- пацијената са личном или породичном анамнезом наследних мишићних поремећаја,
- пацијената код којих је претходно узимање статина или фибрата имало токсично деловање на мишиће,
- пацијената који прекомерно користе алкохол.

У овим ситуацијама требало би размотрити однос ризика и потенцијалне користи за пацијента и препоручити клиничко праћење. Уколико је пацијент већ имао мишићне поремећаје изазване статинима или фибратима, уз повећан опрез треба уводити терапију другим леком из исте фармакотерапијске групе. Уколико су вредности креатинин киназе значајно повећане у односу на граничну вредност (>5 пута у односу на горњу границу нормалне вредности), терапију не треба започињати.

У току терапије

Уколико се за време терапије симвастатином јави бол у мишићима, слабост или грчеви, треба одредити вредности креатинин киназе. Уколико су ове вредности значајно повишене (>5 пута у односу на горњу границу нормалне вредности), а пацијент се претходно није бавио тежим физичким радом, терапију треба прекинути. Уколико су мишићни симптоми озбиљни и проузрокују неугодност у свакодневним активностима, и поред тога што ниво СК није значајно повишен (<5 пута у односу на горњу границу нормалне вредности), треба размислити о прекиду терапије. Уколико се сумња на миопатију из било којих других разлога, терапију треба прекинути.

Постоје веома ретки случајеви имуно-посредоване некротизирајуће миопатије (IMNM), током или након терапије неким статинима. IMNM је клинички окарактерисана као: упорна проксимална мишићна слабост са повећаном вредности креатин киназе, која је присутна и након престанка терапије статином (видети одељак 4.8).

Ако се симптоми отклоне и ниво СК врати на нормалу, поновљено увођење статина или увођење алтернативног статина треба да буде ниским дозама и континуираним мониторингом.

Већа стопа миопатије је примећена код болесника код којих су дозе титриране до 80 mg (видети одељак 5.1). Препоручују се периодична СК мерења, јер могу бити корисна да се идентификују субклинички случајеви миопатије. Међутим, не постоји никаква гаранција да ће такав надзор спречити миопатију.

Терапија симвастатином треба да се привремено прекине неколико дана пре планиране веће хируршке интервенције и када се изненада појави било какво акутно стање или потреба за хируршком интервенцијом.

Мере које смањују ризик од миопатије изазване интеракцијом лекова (видети одељак 4.5)

Ризик од миопатије и рабдомиолизе је значајно повећан при заједничкој употреби симвастатина са јаким инхибиторима ензима СYP3A4 (итраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, инхибитори HIV протеазе (нпр. нелфинавир), боцепревил, телапревил, нефазодон, лекове који садрже кобицистат) као и са гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом. Употреба ових лекова је контраиндикована (видети одељак 4.3).

Ризик од миопатије и рабдомиолизе је такође значајно повећан при заједничкој употреби амјодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема са одређеним дозама симвастатина (видети одељке 4.2 и 4.5). Ризик од миопатије укључујући рабдомиолизу може бити повећан истовременом употребом фусидинске киселине и статина (видети одељак 4.5). За пацијенте са хиперхолестеролемијом, ризик се може повећати истовременом употребом ломитапида и симвастатина.

Због тога је заједничка употреба симвастатина са инхибиторима ензима СУР3А4, итраконазолом, кетоназолом, посаконазолом, вориконазолом, инхибиторима НIV протеазе (нпр. нелфинавир), боцепревиrom, телапревиrom, еритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лековима који садрже кобицистат је контраиндикована (видети одељке 4.3 и 4.5). Уколико је терапија јаким инхибиторима СУР3А4 (агенси који повећавају РИК просечно за 5 и више) неизбежна, терапију симвастатином треба прекинути (и размислити о употреби алтернативног статина) током терапије. Исто тако потребна је посебна пажња када се симвастатин комбинује са другим мање потентним инхибиторима ензима СУР3А4: флуконазол, верапамил, дилтиазем) (видети одељке 4.2 и 4.5). Треба избегавати истовремену употребу симвастатина са соком од грејпфрута.

Истовремена употреба симвастатина и гемфиброзила је контраиндикована (видети одељак 4.3). Због повећаног ризика од миопатије и рабдомиолизе, доза симвастатина не треба да буде већа од 10 mg дневно код пацијената који су на терапији симвастатином и другим фибратима осим фенофибрата (видети одељке 4.2 и 4.5). Опрез је потребан приликом прописивања фенофибрата са симвастатином због тога што и када се примењује сам симвастатин може изазвати миопатију. Симвастатин се не сме примењивати истовремено са фусидинском киселином. Пријављени су случајеви рабдомиолизе (укључујући и фаталне) код пацијената који су на комбинованој терапији овим лековима (видети одељак 4.5). Код пацијената где се системска употреба фусидинске киселине сматра неопходном, терапија статином треба да се прекине док траје терапија фусидинском киселином. Пацијента треба саветовати да одмах потражи медицински савет уколико му се јаве било који симптоми мишићне слабости, бола или осетљивости. Терапија статином се може поново започети 7 дана након последње дозе фусидинске киселине. У изузетним случајевима, где је потребна продужена употреба системске фусидинске киселине нпр. у терапији тешких инфекција, потреба за комбинованом терапијом статина и фусидинске киселине треба да се разматра од случаја до случаја и под строгим медицинским надзором.

Комбиновану терапију симвастатином у дози од 20 mg дневно са амјодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом треба избегавати. Код пацијената са хиперхолестеролемијом, комбинована употреба симвастатина у дозама већим од 40 mg дневно и ломитапида се мора избегавати (видети одељке 4.2, 4.3 и 4.5).

Пацијенти који узимају друге лекове који имају умерен инхибиторни ефекат на СУР3А4 заједно са симвастатином, посебно када се ради о високим дозама симвастатина, могу имати повећан ризик од развоја миопатије. Када се истовремено примењује симвастатин са умереним инхибиторима СУР3А4 (агенси који повећавају РИК просечно 2-5 пута), подешавање дозе симвастатина ће можда бити неопходно. За неке умерене инхибиторе СУР3А4 нпр. дилтиазем, максимална препоручена доза симвастатина је 20 mg (видети одељак 4.2). Ретки случајеви миопатије / рабдомиолизе су повезани са истовременом применом инхибитора НМГ-СоА редуктазе и дозе (≥ 1 g / дан) ниацина (никотинске киселине) која смањује ниво липида, и један и други могу изазвати миопатију.

У клиничким испитивањима (средње време праћења 3,9 година) код пацијената са високим ризиком од кардиоваскуларног обољења и са добро контролисаним нивоом LDL-холестерола на терапију симвастатином у дози од 40 mg/дан са или без терапије езетимибом у дози од 10 mg, није било постепене користи у исходу кардиоваскуларних обољења са додатном терапијом. Због тога, лекари размишљају о комбинованој терапији симвастатина и липидно-модификованих доза (≥ 1 g/дан) ниацина (никотинска киселина) или производима који садрже ниацин јер треба пажљиво размотрити потенцијалне користи и ризике и треба пажљиво пратити пацијенте због могућих знакова и симптома болова у мишића, осетљивости или слабости посебно током првих месеци терапије и када се доза сваког лека повећава.

Додатно код овог испитивања инциденца појаве миопатије је била просечно 0,24% за кинеске пацијенте на терапији симвастатином од 40 mg или езетимиб/симвастатин 10/40 mg у поређењу са 1,24% за кинеске пацијенте на терапији симвастатином од 40 mg или езетимиб/симвастатин 10/40 mg у комбинацији са никотинском киселином модификованог ослобађања/ларопипрант 2000 mg /40 mg. С обзиром да је једина азијска популација која је учествовала у испитивању била кинеска, као и да је инциденца миопатије већа код Кинеза него код пацијената који нису били Кинизи, истовремена употреба симвастатина и липидно-модификованих доза (≥ 1 g/дан) ниацина (никотинска киселина) се не препоручује код азијских пацијената.

Аципимокс је структурно повезан са ниацином. Мада аципимокс није проучаван, ризик од токсичних ефеката повезаних са мишићима може бити сличан као и код ниацина.

Деловање на јетру

Трајно повећање (до више од 3 пута од горње границе нормалних вредности) серумских трансминаза забележено је током клиничких испитивања код неколико одраслих пацијената који су били на терапији симвастатином. Када се код ових пацијената прекине или на извесно време обустави терапија, нивои трансминаза се полако враћају на нивое пре третмана.

Препоручљиво је урадити анализу функције јетре пре почетка терапије, а и после тога, уколико је клинички индиковано. Код пацијената код којих се доза титрира до 80 mg, потребно је анализирати функцију јетре пре титрације, три месеца након титрације до 80 mg и периодично након тога (на пример на шестомесечном нивоу) у току прве године третмана. Посебну пажњу треба посветити пацијентима код којих је дошло до пораста серумских трансминаза. Код ових пацијената тестове треба понављати брзо и чешће. Уколико се покаже раст трансминаза, нарочито ако су вредности 3 пута веће од нормалних и остају континуирано повећане, терапију симвастатином треба прекинути.

Треба имати на уму да вредности ALT могу бити повезане са мишићима, због тога повећане вредности ALT и СК могу указивати на миопатију (видети испод *Миопатија/Рабдомиолиза*).

Постоје ретки пријављени постмаркетиншки случајеви фаталне и нефаталне инсуфицијенције јетре код пацијената који су на терапији статинима, укључујући симвастатин. Уколико се озбиљно обољење јетре са клиничким симптомима и/или хипербилирубинемијом или жутицом јавља током терапије симвастатином, одмах прекините терапију. Уколико се не открије етиологија, немојте поново почињати са терапијом симвастатином.

Симвастатин треба пажљиво користити и код пацијената који конзумирају знатну количину алкохола.

Као и код других лекова за смањење липида, тако је и након лечења симвастатином било пријављено умерено повећање вредности трансминаза у серуму (мање од 3 пута од горње границе нормале). Ове промене су се јавиле након почетка терапије симвастатином, углавном су пролазне, нису повезане ни са једним симптомом и не захтевају прекид терапије.

Дијабетес мелитус

Неки докази указују да статини као класа повећавају концентрацију глукозе у крви и код неких пацијената, са високим ризиком од појаве дијабетеса у будућности, могу изазвати степен хипергликемије где је потребан званичан третман дијабетеса. Овај ризик, међутим, надмашује смањење васкуларног ризика са статинима и због тога нема разлога за прекид терапије статиним. Пацијенте који имају фактор ризика (ниво глукозе наташте $\geq 5,6$ mmol/L, индекс телесне масе (BMI) > 30 kg/m², повећан ниво триглицерида, хипертензија) треба пратити и клинички и биохемијски према националним водичима.

Интерстицијална болест плућа

Приликом примене неких статина пријављени су појединачни случајеви интерстицијалне болести плућа, укључујући симвастатин посебно код дуготрајне терапије (видети одељак 4.8). Присутне

карактеристике могу укључити диспнеју, непродуктивни кашаљ и погоршање општег здравственог стања (умор, губитак телесне масе и температура). Ако се сумња да се код пацијента развила интерстицијска болест плућа, треба прекинути терапију статинима.

Педијатријска популација

Безбедност и ефикасност примене симвастатина код пацијената од 10 до 17 година са хетерозиготном породичном хиперхолестеролемијом испитивана је у контролисаној клиничкој студији код дечака Tanner Stage II и вишег степена и девојчица које имају циклус најмање годину дана. Пацијенти третирани симвастатином су имали нежељена искуства углавном слична са пацијентима третираним плацебом. **Дозе веће од 40 mg нису испитиване код ове популације.** У овој ограниченој контролисаној студији, није било видљивих ефеката на раст или сексуално сазревање код адолесцената, дечака или девојчица, или било којег ефекта на дужину менструалног циклуса код девојчица (видети одељке 4.2, 4.8 и 5.1). Девојчице у периоду адолесценције треба саветовати о одговарајућим контрацептивним методама док су на терапији симвастатином (видети одељке 4.3 и 4.6). Код пацијената < 18 година, ефикасност и безбедност није проучавана у периоду дужем од 48 недеља третмана и дуготрајни ефекти на физичко, интелектуално и сексуално сазревање нису познати. Симвастатин није испитиван код пацијената млађих од 10 година, ни код деце пре пубертета као и код девојчица пре менархе.

Лек садржи лактозу. Пацијенти са ретким наследним проблемима интолеранције на галактозу, недостатком Лапп лактазе или глукоза-галактоза малапсорпцијом не би требало да узимају овај лек.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Студије о интеракцијама извођене су само код одраслих.

Фармакодинамске интеракције

Интеракције са лековима који смањују ниво липида у крви, а који могу да узрокују појаву миопатије када се употребљавају сами у терапији.

Ризик од миопатије, укључујући рабдомиолизу, је повећан код истовремене примене фибрата. Поред тога постоји и фармакокинетичка интеракција са гемфиброзилом која резултује повећаним нивоима симвастатина у плазми (видети испод Фармакокинетичке интеракције и одељке 4.3 и 4.4). Када се симвастатин и фенофибрат дају истовремено, нема доказа да ризик од миопатије превазилази збир индивидуалних ризика појединачних агенаса. Адекватна фармаковигиланца и фармакокинетички подаци нису доступни за друге фибрате. Ретки случајеви миопатије/ рабдомиолизе су удружени са симвастатином који је истовремено примењен са дозама ниацина ($\geq 1\text{g/дан}$) које утичу на нивое липида (видети одељак 4.4).

Фармакокинетичке интеракције

Препоруке прописивања за интерактивне агенсе су обједињене у табели испод (деталније је дато у тексту, видети такође одељке 4.2, 4.3 и 4.4).

Интеракције које повећавају ризик од Миопатије/Рабдомиолизе	
Фактори интеракција	Препоруке
Снажни СУР3А4 инхибитори - Итраконазол - Кетоназол - Посаконазол - Вориконазол - Еритромицин	Контраиндиковано са симвастатином

- Кларитромицин - Телитромицин - Инхибитори HIV протеазе (нпр. нелфинавир) - Боцепревир - Телапревир - Нефазодон - Кобицистат - Циклоспорин - Даназол - Гемфиброзил	
Остали фибрати (изузев фенофибрата)	Дневна доза симвастатина не сме бити већа од 10 mg/дневно
Фуслидинска киселина	Не препоручује се са симвастатином
Ниацин (никотинска киселина) (≥ 1 g/дневно)	Не препоручује се са симвастатином код пацијената азијског порекла.
Амјодарон Верапамил Дилтиазем Амлодипин	Дневна доза симвастатина не сме бити већа од 20 mg/дневно
Ломитапид	За пацијенте са хиперхолестеролемијом дневна доза не сме бити већа од 40 mg.
Сок од грејпфрута	Треба избегавати сок од грејпа током терапије симвастатином

Деловање других лекова на симвастатин

Интеракције које укључују инхибиторе на СYP3A4

Симвастатин је супстрат цитохрома P450 3A4. Потентни инхибитори цитохрома P450 3A4 повећавају ризик од миопатије и рабдомиолизе тако што повећавају концентрацију инхибитора HMG CoA редуктазе у плазми у току терапије симвастатином. У инхибиторе спадају: итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, инхибитори HIV протеаза (нпр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекове који садрже кобицистат. Истовремена примена са итраконазолом резултирала је повећаној изложености симвастатинској киселини (активни β -хидроксиацид метаболит) до више од 10 пута. Телитромицин је изазвао повећање изложености симвастатинској киселини до 11 пута.

Због тога је комбиновање са итраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, инхибиторима HIV протеазе (нпр. нелфинавир), боцепревином, телапревином, еритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекове који садрже кобицистат контраиндиковано као и са гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом (видети одељак 4.3). Уколико је терапија јаким инхибиторима СYP3A4 (агенси који повећавају РИК просечно за 5 и више) неизбежна, терапију симвастатином треба прекинути (и размислити о употреби алтернативног статина) током терапије. Опрез је потребан када се комбинује симвастатин са неким другим мање снажним инхибиторима СYP3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (видети одељке 4.2 и 4.4.).

Флуконазол

Ретки случајеви рабдомиолизе су пријављени приликом истовремене примене симвастатина и флуконазола (видети одељак 4.4.)

Циклоспорин

Ризик од миопатије и рабдомиолизе се повећава код истовремене употребе циклоспорина и симвастатина, због тога је употреба са циклоспорином контраиндикована (видети одељке 4.3 и 4.4). Иако механизам није потпуно разјашњен циклоспорин је показао да повећава РИК инхибитора НМГ-СоА редуктазе. Повећање вредности РИК-а симвастатин киселине је вероватно делом последица инхибиције СУР3А4 и/или ОАТР1В1.

Даназол

Ризик од миопатије и рабдомиолизе је повећан код истовремене употребе даназола и високих доза симвастатина; Због тога је истовремена употреба даназола контраиндикована (видети одељке 4.3 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил повећава РИК симвастатинске киселине до 1,9 пута, вероватно услед инхибиције фазе глукуронидације и ОАТР1В1 (видети одељке 4.3 и 4.4). Истовремена употреба са гемфиброзилом је контраиндикована.

Фусидинска киселина

Ризик од миопатија укључујући рабдомиолизу може бити повећан истовременом системском употребом фусидинске киселине и статина. Истовремена примена ове комбинације може изазвати повећање концентрације оба агенса у плазми. Механизам ове интеракције (било да је фармакодинамичка или фармакокинетичка, или обе) је још увек непознат. Постоје пријављени случајеви рабдомиолизе (укључујући неке фаталне) код пацијената који су на овој комбинацији лекова. Уколико је терапија фусидинском киселином неопходна, треба прекинути терапију симвастатином док траје терапија фусидинском киселином (видети одељак 4.4).

Амјодарон

Ризик од миопатије и рабдомиолизе је повећан код истовремене употребе амјодарона са симвастатина (видети одељак 4.4). У клиничком испитивању, миопатија је пријављена код 6% пацијената који су на терапији симвастатином од 80 mg и амјодароном. Зато доза симвастатина не треба да прелази 20 mg дневно код пацијената који су истовремено на терапији амјодароном.

Блокатори калцијумских канала

Верапамил

Ризик од миопатије и рабдомиолизе повећан је истовременом применом верапамила и симвастатина у дози од 40 mg или 80 mg (видети одељак 4.4). У фармакокинетичкој студији, истовремена примена са верапамилем је резултирала повећаном изложеношћу симвастатинске киселине од 2,3 пута, вероватно делом због инхибиције СУР3А4. Дакле, доза симвастатина не треба да прелази 20 mg дневно код пацијената који су истовремено на терапији верапамилем.

Дилтиазем

Ризик од миопатије и рабдомиолизе повећан је истовременом применом дилтиазема и симвастатина у дози од 80 mg (видети одељак 4.4). У фармакокинетичкој студији истовремена употреба са дилтиаземом резултирала је 2,7 пута већом концентрацијом симвастатинске киселине, услед инхибиције СУР3А4. Због тога доза симвастатина не сме да прелази 20 mg/дан код пацијената који су на терапији дилтиаземом.

Амлодипин

Ризик од миопатије је повећан код пацијената који су на истовременој употреби амлодипина и симвастатина. У једној фармакокинетичкој студији, истовремена примена са амлодипином је резултирала повећаној изложености симвастатинској киселини од 1,6 пута. Дакле, доза симвастатина не треба да прелази 20 mg дневно код пацијената који су истовремено на терапији амлодипином.

Ломитапид

Ризик од миопатије и рабдомиолизе се може повећати истовременом применом ломитапида и симвастатина (видети одељке 4.3 и 4.4). Због тога, код пацијената са хиперхолестеролемијом, који су на истовременој терапији ломитапидом, доза симвастатина не сме прећи 40 mg дневно.

Умерени инхибитори СYP3A4

Пацијенти који узимају друге лекове који су означени да имају умерени инхибиторни ефекат на СYP3A4 истовремено са симвастатином, посебно са вишим дозама симвастатина, могу имати повећан ризик од миопатије (видети одељак 4.4)

Инхибитори транспортног протеина OATP1B1

Симвастатинска киселина је супстрат транспортног протеина OATP1B1. Истовремена примена лекова који су инхибитори транспортног протеина OATP1B1 могу довести до повећане концентрације симвастатинске киселине у плазми и до повећаног ризика од миопатије (видети одељке 4.3 и 4.4.)

Ниацин (никотинска киселина)

Ретки случајеви миопатије/рабдомиолизе су повезани са истовременом применом симвастатина и доза ниацина (никотинске киселине) које могу да измене липидни статус (≥ 1 g / дан). У једној фармакокинетичкој студији, истовремена примена појединачне дозе никотинске киселине са продуженим-ослобађањем у дози од 2 g у дози од 20 mg симвастатина, резултује скромним порастом РИК симвастатина и симвастатинске киселине C_{max} концентрација симвастатинске киселине у плазми.

Сок од грејпфрута

Сок од грејпфрута је инхибитор ензима цитохром P450 3A4. Употреба великих количина сока од грејпфрута (више од 1 литра) са симвастатином резултирала је повећањем нивоа симвастатинске киселине од 7 пута. Употреба 240 mL сока од грејпфрута ујутро и симвастатина увече, је такође резултирала повећањем нивоа симвастатинске киселине од 1,9 пута. Због тога треба избегавати употребу сока од грејпфрута у току терапије симвастатином.

Колхицин

Постоје извештаји о миопатији и рабдомиолизи коју су повезани са истовременом применом колхицина и симвастатина, код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом. Саветује се посебно праћење пацијената који узимају ову комбинацију.

Рифампицин

Пошто је рифампицин снажан индуктор СYP3A4, код пацијената који дугорочно узимају рифампицин терапије (нпр. лечење туберкулозе), може доћи до губитка ефикасности симвастатина. У фармакокинетичким студијама код здравих добровољаца, површина испод криве концентрација плазме (РИК) за симвастатин киселину је смањен за 93% код истовремене примене рифампицина.

Деловање симвастатина на фармакокинетику других лекова

Симвастатин нема инхибиторни ефекат на цитохром P450 3A4. Због тога се не очекује да симвастатин утиче на концентрације супстанци које се метаболишу путем цитохрома P450 3A4 у плазми.

Орални антикоагуланси

У две клиничке студије, једна са здравим добровољцима, а друга са пацијентима са хиперхолестеролемијом, симвастатин је у дози од 20 - 40 mg / дневно је скромно потенцирао ефекат кумаринских антикоагуланаса: протромбинско време, пријављено као *International Normalized Ratio* (INR), повећао се од почетне вредности 1,7 до 1,8 код здравих добровољаца, односно са 2,6 на 3,4 код добровољаца и учесника у студији. Врло ретко су забележени случајеви повећаног INR-а. Код пацијената који узимају кумаринске антикоагулансе, протромбинско време треба да се одреди пре почетка терапије симвастатином и почетком терапије како би се осигурало да нема значајних промена протромбинског времена. Једном документовано стабилно протромбинско време, се може пратити у интервалима који се обично препоручују за пацијенте на кумаринским антикоагулансима. Ако се доза симвастатина мења или прекине, исти поступак треба поновити. Симвастатин терапија није повезана са крварењем или са променама протромбинског времена код пацијената који нису узимали антикоагулансе.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Симвастатин је контраиндикован у трудноћи (видети одељак 4.3). Безбедност код трудница није утврђена. Нема контролисаних клиничких студија са симвастатином које су спровођене на трудницама. Ретки извештаји конгениталних аномалија после интраутериног излагања инхибиторима HMG-CoA редуктазе су пријављени. Ипак, у анализи око просечно 200 трудница изложених током првог триместра "симвастатину" или другом блиском сроднику инхибитора HMG-CoA редуктазе, учесталост конгениталних аномалија је упоредива са учесталошћу у општој популацији. Овај број трудноћа био је статистички довољан да искључи 2,5 пута или већи пораст урођених аномалија преко већ постојеће инциденце.

Иако не постоје докази да је учесталост конгениталних аномалија код потомака од пацијената који узимају симвастатин или други блиски сродни инхибитор HMG-CoA редуктазе различит од оне која је посматрана у општој популацији, лечење мајки симвастатином може да смањи ниво феталног мевалоната који је прекурсор биосинтезе холестерола. Атеросклероза је хронични процес, и обичан прекид лечења лековима који снижавају липиде током трудноће има мало утицаја на дугорочан ризик повезан са примарном хиперхолестеролемијом. Из тих разлога, симвастатин не сме да се користи код трудница, код жена које покушавају да затрудне или сумњају да су трудне. Лечење симвастатином мора да се прекине за време трајања трудноће или док се не утврди је ли жена трудна (видети одељке 4.3 и 5.3).

Дојење

Није познато да ли се симвастатин или његови метаболити излучују путем мајчиног млека. Будући, да се многи други лекови излучују преко мајчиног млека, као и због могућности настајања озбиљних нежељених ефеката, пацијенткиње које узимају симвастатин не смеју да доје (видети одељак 4.3).

Плодност

Нема доступних података о ефектима симвастатина на плодност људи. Симвастатин нема утицаја на плодност мужјака и женки пацова (видети одељак 5.3).

4.7. Утицај лека на способности управљања возилима и руковања машинама

Симвастатин нема или има незнатан утицај на способност управљања возилом или машинама. И поред тога, треба узети у обзир да је веома ретко била пријављена појава вртоглавице у постмаркетиншком периоду.

4.8. Нежељена дејства

Фреквенције следећих нежељених догађаја, који су пријављени у клиничким студијама и / или пост-маркетиншком периоду, категорисане су на основу процене њихове стопе инциденце у великим, дугорочним, плацебо контролисаним, клиничким испитивањима, укључујући и НРС и 4С са 20536 односно 4444 пацијената (видети одељак 5.1). У НРС само озбиљни нежељени догађаји су забележени, као што је миалгија, повећање трансaminaза у серуму и СК. У 4 С, сви нежељени догађаји наведени у наставку су забележени. Уколико су стопе инциденце симвастатина мање или сличне оној од плацеба у свим студијама, а било је сличних разумно узрочно повезаних спонтаних извештаја о догађајима, ови нежељени догађаји су категорисани као "ретки".

У НРС (видети одељак 5.1) који укључује 20536 пацијената лечених са 40 mg/ дан симвастатина (n= 10269) или на плацебу (n = 10267), безбедносни профили су били упоредиви између пацијената лечених симвастатином од 40 mg и пацијената који су третирани плацебом током 5 година студије. Прекид стопе због нежељених ефеката је упоредив (4,8% код пацијената лечених симвастатином од 40 mg у поређењу са 5,1% у пацијената на плацебу). Учесталост миопатије је <0,1% код пацијената лечених симвастатином од 40 mg. Повишене трансaminaзе (> 3 x ULN потврђена поновним тестом) су се јавиле код 0,21% (n = 21) пацијената лечених симвастатином од 40 mg у поређењу са 0,09% (n = 9) болесника лечених плацебом.

Фреквенције нежељених дејства су рангирана на следећи начин: веома честа ($\geq 1/10$), честа ($\geq 1/100$, до <1/10), повремена ($\geq 1/1\ 000$, до <1/100), ретка ($\geq 1/10\ 000$, до <1/1\ 000), веома ретка (<1/10\ 000) непозната (не може се проценити на основу доступних података).

Поремећаји крви и лимфног система:

Ретко: анемија

Психијатријски поремећаји:

Веома ретки: несаница

Непознато: депресија

Поремећаји нервног система:

Ретко: главобоља, парестезија, вртоглавица, периферна неуропатија

Веома ретки: лоше памћење.

Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји

Непознато: интерстицијске плућне болести (видети одељак 4.4).

Гастроинтестинални поремећаји:

Ретко: констипација, абдоминални бол, флатуленција, диспепсија, дијареја, гађење, повраћање, панкреатитис.

Хепатобилијарни поремећаји:

Ретко: хепатитис/жутица

Веома ретка: фатална и нефатална хепатална инсуфицијенција

Поремећаји коже и поткожног ткива:

Ретко: осип, пруритус, алопеција

Поремећаји мишићно- коштаног система и везивног ткива:

Ретко: миопатија* (укључујући миозитис), рабдомиолиза са или без акутне реналне инсуфицијенције (видети одељак 4.4), мијалгија, грчеви у мишићима

*У клиничком испитивању, миопатија се јавила чешће код пацијената лечених симвастатином од 80 mg / дан у односу на пацијенте лечене са 20 mg / дан (1,0% према 0,02%) (видети одељке 4.4 и 4.5).

Непознати: тендинопатија, понекад компликоване руптуром, имунски-посредована некротизирајућа миопатија (IMNM)**

** Постоје веома ретки случајеви имунски-посредоване некротизирајуће миопатије (IMNM), аутоимунске миопатије, током или након терапије неким статинима. IMNM је клинички окарактерисана као: упорна проксимална мишићна слабост са повећаном вредности креатин киназе, која је присутна и након престанка терапије статином; биопсија мишића показује некротизирајућу миопатију без значајног запаљења; побољшање уз примену имуносупресива (видети одељак 4.4).

Поремећаји репродуктивног система и дојки

Непознато: еректилна дисфункција

Општи поремећаји и реакције на месту примене:

Ретко: астенија.

Ретко је пријављен видљив алергијски синдром, који обухвата неке од следећих карактеристика: ангиоедем, синдром сличан лупусу, реуматска полимијалгија, дерматомиозитис, васкулитис, тромбоцитопенија, еозинофилија, повећана седиментација еритроцита, артритис и артралгија, уртикарија, фотосензитивност, повећање телесне температуре, црвенило, диспнеја и општа слабост.

Испитивања:

Ретко: повећане вредности серумских трансминаза (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил трансептидазе) (видети одељак 4.4 Хепатобилијарни поремећаји), повећане вредности алкалне фосфатазе, повећане вредности креатин-киназе у серуму (видети одељак 4.4).

Повећане вредности HbA1c и глукозе наташте је пријављено приликом употребе статина, укључујући и са симвастатином.

Постоје ретки постмаркетиншки извештаји који указују на когнитивне поремећаје (нпр. губитак памћења, заборавност, амнезија, поремећај памћења, конфузија) удружене са применом статина, укључујући симвастатин. Извештаји углавном нису озбиљни, и реверзибилни су након прекида терапије симвастатином са променљивим временом поновне појаве симптома (1 дан до годину дана) и уклањања симптома (медијана од 3 недеље).

Следећи додатни нежељени догађаји су пријављени са неким статинима:

- поремећај сна, укључујући и ноћне море
- сексуалне дисфункције
- дијабетес мелитус: Учесталост зависи од присуства или одсуства фактора ризика (ниво глукозе наташте ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повећан ниво триглицерида, хипертензија у анамнези).

Педијатријска популација

У студији од 48 недеља где су укључена деца и адолесценти (дечаци Танер фаза II и вишег степена и девојчице које најмање годину дана имају циклус) од 10 - 17 година старости са хетерозиготном породичном хиперхолестеролемијом (n = 175), безбедносни профил подношљивости групе третиране симвастатином је углавном сличан оној групи третираној плацебом. Дугорочни ефекти на физичко, интелектуално и сексуално сазревање су непознати. Нема довољно података који су тренутно доступни након годину дана лечења (видети одељке 4.2, 4.4 и 5.1.).

Пријављивање сумњи на нежељене реакције

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
Факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Забележено је неколико случајева предозирања симвастатином. Максимално узета доза била је 3,6 g. Сви пацијенти су се опоравили без последица. У случају предозирања не постоји специфичан антидот, већ треба предузети симптоматске и супортивне мере.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: HMG-CoA инхибитор редуктазе

АТС шифра: C10AA01

Механизам дејства

Након оралне примене, симвастатин, који је инактивни лактон, у јетри хидролизује се до активне форме (β -хидрокси киселина), која је потентан инхибитор HMG-CoA редуктазе (3 хидрокси-3 метилглутарил CoA редуктаза). Овај ензим катализује конверзију HMG-CoA у мевалонат, што представља рану и ограничавајућу фазу у биосинтези холестерола.

Симвастатин је показао да смањује и нормалне и повишене концентрације LDL-холестерола (LDL - холестерол). LDL је формирана од протеина веома ниске густине (VLDL) и претежно се катаболише преко LDL рецептора високог афинитета. Механизам смањења LDL - ефекта 'симвастатина' може да подразумева и смањење концентрација VLDL - холестерола (VLDL - C) и индукцију LDL рецептора, што доводи до смањене производње и повећаног катаболизма LDL - холестерол. Аполипопротеин В се такође смањује значајно током лечења симвастатином. Осим тога, симвастатин умерено повећава концентрацију HDL холестерола и смањује плазма концентрације триглицерида у плазми Као резултат ових промена односи укупног HDL холестерола према LDL /HDL холестерол су смањени.

Клиничка ефикасност и безбедност

Висок ризик од коронарне болести срца (CHD) или постојеће коронарне болести срца

У *Heart Protection Study* (HPS) студији, ефекти терапије симвастатином су праћени код 20536 пацијената (старост 40- 80 година), са или без хиперлипидемије, као и са коронарном болешћу срца, другом оклузивном артеријском болести или дијабетес мелитусом. У овој студији, 10269 пацијената је третирано са 40 mg симвастатина/дан и 10267 пацијената са плацебом у трајању од 5 година. На почетку испитивања вредности LDL холестерола биле су испод 116 mg /dL, у 6793 пацијента (33%);

5063 пацијента (25%) те су вредности биле између 116 mg / dL и 135 mg / dL а код 8680 пацијената (42%) више од 135 mg /dL.

Третман симвастатином у дози од 40 mg/дан у поређењу са плацебом значајно смањује ризик од свих узрока смртности (1328 [12,9%] код пацијената третираних симвастатином у односу на 1507 [14,7%] плацебом, $p = 0,0003$), због 18% смањења смртности узроковане коронарним болестима (587 [5,7%] у односу на 707 [6,9%], $p = 0,0005$; апсолутно смањење ризика од 1,2%). Смањење не васкуларне смртности није достигло статистичку значајност. Симвастатин такође смањује ризик од главних коронарних догађаја (композитна крајња тачка се састоји од нефаталних инфаркта миокарда или СНД смрти) за 27% ($p < 0,0001$). Симвастатин смањује потребу за процедурама коронарне реваскуларизације (укључујући и коронарни бајпас или перкутану транслуминалну коронарну ангиопластику) и периферне и друге некоронарне процедуре реваскуларизације за 30% ($p < 0,0001$) односно 16% ($p = 0,006$).

Симвастатин смањује ризик од можданог удара за 25% ($p < 0,0001$), које се може приписати 30% смањењу исхемичног можданог удара ($p < 0,0001$). Поред тога, у оквиру подгрупе болесника са дијабетесом, симвастатин смањује ризик од развоја макроваскуларних компликација, укључујући и периферне процедуре реваскуларизације (операција или ангиопластик а), ампутација доњих екстремитета, или улцерације на ногама за 21% ($p = 0,0293$). Сразмерно смањење стопе догађаја било је слично у свакој подгрупи пацијената студије, укључујући и оне без коронарне болести, али који су имали или цереброваскуларну или болест периферних артерија, мушкарци и жене, старости било испод или изнад 70 година, укључених у студију, присуство или одсуство хипертензије, а нарочито оне који су при укључивању у испитивање имали вредности холестерола мање од 3,0 mmol / L.

У скандинавској студији преживљавања (енгл. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (4 S), ефекат терапије симвастатином на укупну смртност је била процењивана код 4444 пацијената са СНД и основним нивоом укупног холестерола 212- 309 mg / dL (5.5: 8.0 mmol / L). У овој мултицентричној, рандомизираној, двоструко-слепој, плацебо-контролисаној студији, пацијенти са ангином или претходним инфарктом миокарда (MI) били су третирани дијетом, стандардном негом и било симвастатином 20 - 40 mg / дан ($n = 2,221$), или плацебом ($n = 2223$) током медијане од 5,4 година. Симвастатин смањује ризик од смрти за 30% (апсолутно смањење ризика од 3,3%). Ризик од СНД смрти је смањен за 42% (апсолутно смањење ризика од 3,5%). Симвастатин такође смањује ризик од главних коронарних догађаја (коронарна смрт са тихим инфарктом миокарда без фаталног исхода који је потврђен у болници) за 34%. Осим тога, симвастатин значајно смањује ризик од фаталних и нефаталних цереброваскуларних догађаја (мождани удар и пролазни исхемијски напади) за 28%. Није било статистички значајне разлике између група код не-кардиоваскуларног морталитета.

Студија ефикасности додатног смањења холестерола и хомоцистеина (SEARCH) пратила је ефекат лечења симвастатином од 80 mg у односу на 20 mg, (просечно праћење 6,7 год) код главних васкуларних догађаја (МВЕС, дефинисане као фаталне СНД, нефатални инфаркт миокарда, поступак коронарне реваскуларизације, нефатални или фатални мождани удар или процедуре периферне реваскуларизације) код 12064 пацијената са историјом инфаркта миокарда. Није било значајне разлике у учесталости МВЕС између 2 групе; симвастатин од 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) према симвастатин од 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); $PP 0,94$, 95% CI 0,88 до 1,01. Апсолутна разлика у LDL-холестерола између две групе у току студија била је $0,35 \pm 0,01$ mmol / L. Безбедносни профили су слични између обе групе пацијената, осим што је учесталост миопатије износила просечно 1,0% за пацијенте на симвастатину од 80 mg у поређењу са 0,02% за пацијенте на симвастатину у дози од 20 mg. Око половине тих случајева миопатије догодио се током прве године лечења. Учесталост миопатије током сваке наредне године лечења је износила око 0,1%.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинована хиперлипидемија

У студијама у којима су се поредиле ефикасност и безбедност симвастатина од 10, 20, 40 и 80 mg дневно код пацијената са хиперхолестеролемијом, средње смањење LDL-холестерола било је 30, 38, 41 и 47%. У студијама на пацијентима са комбинованим (мешовитим) хиперлипидемијама који су на терапији симвастатином од 40 mg и 80 mg просечно смањење триглицерида било је 28 и 33% (плацебо: 2%), а просечно повећање -холестерола HDL холестерола је било 13 и 16% (плацебо: 3%) појединачно.

Педијатријска популација

У двоструко-слепој, плацебо-контролисаној студији, 175 пацијената (99 дечака Танер фаза II и изнад и 76 девојчица, који су најмање годину дана имале циклус) од 10- 17 година старости (просечне старости 14,1 година) са хетерозиготном породичном хиперхолестеролемијом (heFH) су на терапији симвастатином или плацебом у току 24 недеље (основна студија). Укључење у студију захтева основни ниво LDL-холестерола између 160 и 400 mg /dL и најмање да је један родитељ са нивоом LDL-холестерола > 189 mg /dL. Доза симвастатина (једном дневно у вечерњим сатима) је 10 mg за првих 8 недеља, 20 mg за других 8 недеља, и 40 mg након тога. У наредне 24 недеље, 144 пацијената је изабрано да настави терапију или симвастатином од 40 mg или плацебом.

Симвастатин значајно смањује нивое LDL-холестерола у плазми, триглицерида и аполипопротеина В (Апо В). Резултати продужетка испитивања у 48 недељи били су упоредиви са онима у основној студији.

Након третмана од 24 недеље, просечно остварена вредност LDL-холестерола била је 124,9 mg /dL (опсег: 64,0 - 289,0 mg /dL) у групи која је била на симвастатину са дозом од 40 mg у односу на 207,8 mg / dL(опсег: 128,0 - 334,0 mg /dL) у плацебо групи.

Након третмана симвастатином у трајању од 24 недеље (са повећањем доза од 10, 20 и до 40 mg дневно у интервалу од 8 недеља), симвастатин смањује ниво LDL-холестерола просечно за 36,8% (плацебо: 1,1% пораст у односу на основу), Апо В за 32,4 % (плацебо: 0,5%), а просечно нивое триглицерида за 7,9% (плацебо: 3,2%) и повећање нивоа HDL холестерола за просечно 8,3% (плацебо: 3,6%). Дугорочне предности симвастатина на кардиоваскуларне догађаје код деце са heFH нису познате.

Безбедност и ефикасност дозе изнад 40 mg дневно није проучавано код деце са хетерозиготном породичном хиперхолестеролемијом. Дугорочна ефикасност симвастатин терапије у детињству на смањење морбидитета и морталитета у одраслом добу није утврђена.

5.2. Фармакокинетички подаци

Симвастатин је неактивни лактон, који се *in vivo* лако хидролизује у β -хидрокси киселину, која је снажан инхибитор НМГ-СоА редуктазе. Хидролиза се највећим делом одвија у јетри, степен хидролизе у плазми је веома спор.

Фармакокинетички подаци су евалуирани код одраслих а код деце и адолесцената нису доступни.

Ресорпција

Код мушкараца симвастатин се добро ресорбује и подлеже екстензивном утицају првог проласка кроз јетру. Метаболизам у јетри зависи од протока крви у јетри. Јетра је примарно место дејства активног метаболита симвастатина. Након оралне примене симвастатина, расположивост β -хидрокси киселине у системској циркулацији је мања од 5 %.Максималне концентрације активног облика у плазми постижу се након 1 до 2 сата од оралног узимања симвастатина.

Истовремено узимање хране не утиче на ресорпцију лека.

Фармакокинетика појединачне и поновљених доза симвастатина показује да не долази до акумулације лека након узимања више доза.

Дистрибуција

Везивање симвастатина и његовог активног метаболита за протеине плазме веће је од 95 %.

Елиминација

Симвастатин је супстрат CYP3A4 (види одељке 4.3 и 4.5). Главни метаболити у плазми су β-хидрокси киселина и четири додатна активна метаболита. Код мушкараца, у току 96 сати након узимања оралне дозе радиоактивног симвастатина 13 % се излучује урином, а 60 % фецесом, током 96 сати. Количине пронађене у фецесу одговарају количини ресорбованог лека излученог путем жучи и нересорбованог лека. Полувреме елиминације метаболита бета-хидрокси киселине, након интравенске инјекције у просеку је износило 1,9 сати. Просечно само 0,3% ИВ дозе се излучује урином као инхибитори. Симвастатинска киселина се преноси у хепатоците преко OATP1B1 транспортера.

Посебне популације

SLCO1B1 полиморфизам

Носиоци *SLCO1B1* гена с.521Т>С алела имају мању OATP1B1 активност. Средња изложеност (AUC) главног активног метаболита, симвастатинске киселине износи 120% код хетерозиготних носача (СТ) С алела и 221% код хомозиготних носача (СС) у зависности код којих је пацијената најчешћи генотип(ТТ).

С алел има фреквенцију од 18% код европске популације. Код пацијената са *SLCO1B1* полиморфизмом постоји ризик од повећане изложености симвастатинске киселине, што може довести до повећаног ризика од рабдомиолизе (видети одељак 4.4).

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци, засновани на конвенционалним студијама о фармаколошкој безбедности, токсичности код поновљених доза, генотоксичности, карциногеном потенцијалу, репродуктивној токсичности, не показују посебну опасност за човека. Максималне толерисане дозе симвастатина и код пацова и код зечева, не изазивају феталне малформације и немају ефекта на фертилност, репродуктивну функцију или неонатални развој.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

HOLLESTA 10 mg филм таблете:

Језгро таблете:

целулоза, микрокристална;
лактоза, монохидрат;
лимунска киселина, монохидрат;
аскорбинска киселина;
бутилхидрокситолуен;
магнезијум-стеарат;
скроб, прежелатинизирани;
повидон.

Облога таблете:

Opadry pink II 85F 24544:

поливинил алкохол делимично хидролизован;
полиетиленгликол;
титан-диоксид (E171);
талк;
гвожђе(III)-оксид, жути (E172);
гвожђе(III)-оксид, црвени (E172).

HOLLESTA 20 mg филм таблете:

Језгро таблете:

целулоза, микрокристална;
лактоза, монохидрат;
лимунска киселина, монохидрат;
аскорбинска киселина;
бутилхидрокситолуен;
магнезијум-стеарат;
скроб, прежелатинизирани;
повидон.

Облога таблете:

Opadry pink II 85F 24544:

поливинил алкохол делимично хидролизован;
полиетиленгликол;
титан-диоксид (E171);
талк;
гвожђе(III)-оксид, жути (E172);
гвожђе(III)-оксид, црвени (E172).

HOLLESTA 40 mg филм таблете:

Језгро таблете:

целулоза, микрокристална;
лактоза, монохидрат;
лимунска киселина, монохидрат;
аскорбинска киселина;
бутилхидрокситолуен;
магнезијум-стеарат;
скроб, прежелатинизирани;
повидон.

Облога таблете:

Opadry pink II 85F 24544:

поливинил алкохол делимично хидролизован;
полиетиленгликол;
титан-диоксид (E171);
талк;
гвожђе(III)-оксид, жути (E172);
гвожђе(III)-оксид, црвени (E172).

6.2. Инкомпатибилност

Нема података о инкомпатибилности.

6.3. Рок употребе

2 године.

6.4. Посебне мере упозорења при чувању

Чувати на температури до 25 °С.

6.5. Природа и садржај паковања

HOLLESTA 10 mg, филм таблете

Унутрашње паковање блистер PVC/PVDC-Al фолије у којој се налази 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази три блистера са по 10 филм таблета и Упутство за лек.

HOLLESTA 20 mg филм таблете

Унутрашње паковање блистер PVC/PVDC-Al фолије у којој се налази 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази три блистера са по 10 филм таблета и Упутство за лек.

HOLLESTA 40 mg филм таблете

Унутрашње паковање блистер PVC/PVDC-Al фолије у којој се налази 15 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази два блистера са по 15 филм таблета и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Праховска 3, Београд,

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:

HOLLESTA® 10 mg, филм таблете 515-01-01775-16-001

HOLLESTA® 20 mg, филм таблете 515-01-01776-16-001

HOLLESTA® 40 mg, филм таблете 515-01-01777-16-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 02.08.2006.

HOLLESTA[®] 10 mg, филм таблете 1279/2006/12

HOLLESTA[®] 20 mg, филм таблете 1280/2006/12

HOLLESTA[®] 40 mg, филм таблете 1281/2006/12

Датум последње обнове дозволе:

HOLLESTA[®] 10 mg, филм таблете 03.04.2017.

HOLLESTA[®] 20 mg, филм таблете 03.04.2017.

HOLLESTA[®] 40 mg, филм таблете 03.04.2017.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Април, 2017.