

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİMVAKOL 80 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Simvastatin 80 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 549.60 mg

Kroskarmelloz sodyum 16.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Oval, bombeli, pembe renkli, film kaplı ve bir yüzü çentikli tabletler. Çentigin amacı tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hiperkolesterolemi

Diyete ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere cevabın (örn; egzersiz, kilo verme) yetersiz kaldığı durumlarda diyete ilave olarak, karma dislipidemi veya primer hiperkolesteroleminin tedavisi.

Diyete ve diğer lipid düşürücü tedavilere (LDL aferezi) ilave olarak veya bu gibi tedavilerin uygun olmadığı durumlarda homozigot ailesel hiperkolesteroleminin tedavisi.

Kardiyovasküler koruma

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesi ve diğer kardiyoprotektif tedavilere ilave olarak, kolesterol seviyeleri normal veya yükselmiş olan, aşikar diabetes mellitusu veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaltılması.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz aralığı akşamları tekli doz şeklinde oral yolla verilen 5-80 mg/gün'dür. Gerekirse, dozaj ayarlamaları en az 4 haftalık aralıklarla yapılarak tek doz şeklinde akşamları verilen maksimum günlük 80 mg doza ulaşılmalıdır. 80 mg dozu sadece ciddi hiperkolesterolemisi

olup kardiyovasküler komplikasyonlar için yüksek risk taşıyan ve daha düşük dozlar ile tedavi hedeflerine ulaşamamış hastalarda tedavi yararları potansiyel risklerden fazla olduğu zaman tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Hiperkolesterolemi

Hasta standart bir kolesterol düşürücü diyetle başlatılmalı ve SİMVAKOL tedavisi sırasında bu diyetle devam etmelidir. Klasik başlangıç dozu akşamları tek doz şeklinde verilen günde 10-20 mg'dir. LDL-Kolesterolde (LDL-C) büyük bir düşüşe ihtiyaç duyan hastalar (%45'den fazla) akşamları tek doz şeklinde verilen günde 20-40 mg ile tedaviye başlayabilir. Gerekirse, doz ayarlamaları yukarıda belirtilen şekilde yapılmalıdır.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi

Kontrollü bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, tavsiye edilen doz, akşamları 40 mg/gün ya da 3 doza bölünen 20 mg, 20 mg ve akşam 40 mg'lik doz olmak üzere 80 mg/gün SİMVAKOL'dur.

SİMVAKOL bu hastalarda, lipid-düşürücü diğer tedavilere (örneğin, LDL aferezi) ek olarak ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler koruma

Koroner kalp hastalığı (KKH) (hiperlipideminin eşlik ettiği veya etmediği KKH) için yüksek risk taşıyan hastalarda klasik doz akşamları tek doz şeklinde verilen günde 20-40 mg'dir. İlaç tedavisine diyet ve egzersizle eş zamanlı başlanabilir. Gerekirse, dozaj ayarlamaları yukarıda belirtilen şekilde yapılmalıdır.

Eşzamanlı tedaviler

SİMVAKOL tek başına veya safra asidi sekestranları ile birlikte kullanılabilir. Doz safra asidi sekestranı uygulanmadan en az 2 saat önce veya en az 4 saat sonra alınmalıdır.

SİMVAKOL ile birlikte siklosporin, danazol, gemfibrozil veya diğer fibratları (fenofibrat hariç) alan hastalarda, SİMVAKOL'ün dozu günde 10 mg'yi aşmamalıdır. SİMVAKOL ile birlikte amiodaron veya verapamil alan hastalarda, SİMVAKOL'ün dozu günde 20 mg'yi aşmamalıdır. SİMVAKOL ile birlikte diltiazem veya amlodipin alan hastalarda SİMVAKOL'ün dozu günde 40 mg'yi aşmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5.).

SİMVAKOL 80 mg film tablet ile 80 mg ve 40 mg (yarım tablet) dozlar elde edilebilir. Daha düşük dozlar elde etmek için, SİMVAKOL 10 mg film tablet veya SİMVAKOL 20 mg film tablet mevcuttur.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

SİMVAKOL, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktar su ile yutularak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) olan hastalara günde 10 mg'yi aşan dozların verilmesi dikkatle değerlendirilmeli ve gerekiyorsa, dikkatle verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan 10-17 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda (erkekler: Tanner evresi II ve üzeri ve kızlar: menarştan sonra en az bir yıl geçmiş) tavsiye edilen klasik başlangıç dozu günde bir kez akşamları verilen 10 mg'dir. Çocuklar ve adolesanlara, simvastatin tedavisine başlamadan önce standart bir kolesterol düşürücü tedavi uygulanmalı ve simvastatin tedavisi süresince bu diyetle devam edilmelidir.

Tavsiye edilen doz aralığı günde 10-40 mg'dir; tavsiye edilen en yüksek doz günde 40 mg'dir. Dozlar, pediyatrik tedavi kılavuzlarında yer alan tedavi hedefine göre bireyselleştirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Doz ayarlamaları 4 hafta veya daha uzun aralıklarla yapılmalıdır.

Simvastatin, 10 yaşından küçük hastalarda ya da menarş öncesi kız çocuklarda incelenmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda simvastatin kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

SİMVAKOL'ün içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Aktif karaciğer hastalığı ya da serum transaminazlarında açıklanamayan kalıcı yükselme.

Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6)

Güçlü sitokrom (CYP) 3A4 inhibitörleri (itakonazol, ketokonazol, flukonazol, posakonazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), eritromisin, klaritromisin, telitromisin ve nefazodon) ile kullanımı (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri***Miyopati/Rabdomiyoliz***

Diğer statinler gibi simvastatin de zaman zaman normal üst limitin (ULN) on kat üzerindeki kreatin kinaz (CK) seviyesi ile birlikte kas ağrısı, dokunmaya karşı duyarlılık ya da güçsüzlük olarak kendini gösteren miyopatiye neden olmaktadır. Miyopati bazen, miyoglobüriye sekonder olarak ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği ile ya da akut böbrek yetmezliği olmaksızın rabdomiyoliz formunu almakta ve nadiren ölümler meydana gelmektedir. Miyopati riski, plazmadaki HMG-KoA redüktaz inhibitör etkinliğinin yüksek seviyeleri ile artmaktadır.

Diğer statinlerde olduğu gibi, miyopati/rabdomiyoliz riski doza bağlıdır. En az dört yıl boyunca tedavi edilen 41,413 hastanın 24,747'sinin (yaklaşık % 60) simvastatin ile tedavi edildiği bir klinik çalışma veri tabanında, miyopati insidansı 20, 40 ve 80 mg/gün dozlarında sırasıyla yaklaşık % 0.03, % 0.08 ve % 0.61'dir. Bu çalışmalarda, hastalar dikkatli şekilde izlenmiş ve etkileşime giren bazı tıbbi ürünler hariç tutulmuştur.

Miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü olan hastaların günde 80 mg simvastatin ile tedavi edildiği bir klinik çalışmada (ortalama takip süresi 6.7 yıl), miyopati insidansı yaklaşık %1.0 iken, günde 20 mg alan hastalarda %0.02'ydi. Bu miyopati olgularının yaklaşık yarısı tedavinin ilk yılında ortaya çıkmıştır. Tedavinin sonraki her yılında miyopati insidansı yaklaşık %0.1'di. (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Kreatin kinaz (CK) ölçümü

Ağır bir egzersizden sonra veya olası CK artışına neden olabilecek mantıklı bir alternatif sebebin varlığında CK artışını değerlendirmek zor olduğundan CK ölçümü yapılmamalıdır. Eğer CK seviyeleri başlangıca göre belirgin olarak yükselmişse ($>5 \times \text{ULN}$) sonuçları doğrulamak için 5 ila 7 gün sonra tekrar ölçüm yapılmalıdır.

Tedaviden önce

Simvastatin ile tedaviye başlayan veya simvastatin dozu artırılan tüm hastalar miyopati riskine karşı uyarılmalıdır ve açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığı hissetmeleri durumunda hemen rapor etmeleri tavsiye edilmelidir.

Önceden rabdomiyolize zemin hazırlayan faktörleri olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Referans taban değeri belirlemek için aşağıdaki durumlarda tedaviye başlamadan önce CK seviyeleri ölçülmelidir:

- Yaşlılık (≥ 65 yaş)
- Kadın cinsiyet
- Böbrek yetmezliği
- Kontrol altına alınamayan hipotiroid hastalığı
- Bireysel veya ailesel geçmişte kalıtsal kas hastalığı olması
- Daha önceden bir fibrat veya statine karşı musküler toksisite oluşumu
- Aşırı alkol

Bu tür durumlarda olası faydaları dikkate alınarak tedavinin riskleri değerlendirilmelidir. Klinik monitorizasyon önerilmektedir. Eğer hasta daha önceden bir fibrat veya statine karşı bir kas bozukluğu yaşamışsa, bu sınıfın farklı bir üyesiyle tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Eğer CK seviyeleri başlangıca göre belirgin olarak yükselmişse ($>5 \text{ ULN}$) tedaviye başlanılmamalıdır.

Tedavi sırasında

Bir statinle tedavi sırasında eğer hastada kas ağrısı, zayıflığı veya kramp oluşursa CK seviyeleri ölçülmelidir. Eğer zorlu bir egzersiz yapılmamışsa ve değerler belirgin olarak yüksek çıktıysa ($>5 \text{ ULN}$) tedavi durdurulmalıdır. Eğer kas semptomları şiddetli ise ve günlük hayatta sıkıntı oluşturuyorsa CK seviyeleri $<5 \text{ ULN}$ bile olsa tedaviye devam edilmemesi düşünülmelidir. Başka herhangi bir nedenden dolayı miyopatiden şüpheleniliyorsa tedaviye devam edilmemelidir.

Eğer semptomlar düzeler ve CK seviyeleri normale dönerse, statinlere tekrar başlanması veya en düşük dozlarda alternatif bir statin verilmesine başlanması yakın gözlem altında düşünülebilir.

80 mg dozuna çıkarılan hastalarda yüksek miyopati oranı gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1). Periyodik CK ölçümleri, subklinik miyopati olgularını saptamakta olduğundan bu ölçümlerin yapılması tavsiye edilir. Ancak bu tip takibin miyopatiyi önleyeceği garantisi yoktur.

Önceden bilinen büyük bir ameliyattan birkaç gün önce veya herhangi bir ciddi cerrahi veya operasyon durumu öncesinde simvastatin tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

İlaç etkileşimleri nedeniyle oluşan miyopati riskinin azaltılması için önlemler (bkz. bölüm 4.5).

Simvastatin ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (itrakonazol, ketakonazol, flukonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), nefazodon) ve gemfibrozil, siklosporin ve danazol ile birlikte kullanımında miyopati ve rabdomyoliz riski belirgin olarak artar (bkz. bölüm 4.2).

Aynı zamanda diğer fibratlarla birlikte veya amiodaron veya verapamil ile birlikte yüksek dozda simvastatin kullanımı ile de miyopati ve rabdomyoliz riski artar (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5). Aynı zamanda diltiazem ile birlikte 80 mg simvastatin kullanıldığında riskte hafif bir artış görülmüştür. Statinlerle birlikte fusidik asit kullanıldığında rabdomyoliz dahil miyopati riski artabilir (bkz. bölüm 4.5).

Sonuçta CYP3A4 inhibitörleri ile ilgili olarak, itrakonazol, ketakonazol, flukonazol, posakonazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), eritromisin, klaritromisin, telitromisin ve nefazodon ile birlikte simvastatinin kullanımı kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5). Eğer itrakonazol, ketakonazol, flukonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin veya telitromisin tedavisi sonlandırılmıyorsa bu tedavi sırasında simvastatine ara verilmelidir. Ayrıca simvastatinin bazı diğer, daha az güçlü CYP3A4 inhibitörleri (siklosporin, verapamil, diltiazem) ile birlikte kullanımında da dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5). Greyfurt suyu ile birlikte simvastatin alımından kaçınılmalıdır.

Siklosporin, danazol veya gemfibrozil ile birlikte simvastatin alan hastalarda simvastatin dozu günde 10 mg'ı geçmemelidir. Faydaları, olası risklerden fazla olmadıkça simvastatinin gemfibrozil ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Günde 10 mg simvastatinin diğer fibratlarla (fenofibrat hariç), siklosporin veya danazol ile birlikte kullanımının faydaları oluşabilecek potansiyel risklere karşı dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Her biri tek başına verildiğinde miyopatiye neden olabildiğinden fenofibrat ile birlikte reçetelendirildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Klinik faydaları artan miyopati riskinden fazla olmadıkça, 20 mg/gün'den yüksek dozlarda simvastatinin amiodaron veya verapamil ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Klinik faydaları artan miyopati riskinden fazla olmadıkça, günde 40 mg'den yüksek dozlarda simvastatinin diltiazem veya amlodipin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile niasinin (nikotinik asit) lipid değiştirici dozlarının (≥ 1 g/gün) birlikte kullanımı nadir miyopati/rabdomyoliz olgularıyla ilişkili bulunmuştur; bu ajanlardan her biri tek başına verildiğinde miyopatiye neden olabilmektedir.

Simvastatin ile birlikte niasinin lipid değiştirici dozlarını (≥ 1 g/gün) veya niasin içeren ürünleri birlikte kullanmayı düşünen hekimler potansiyel faydaları ve riskleri karşılaştırmalı ve özellikle de, her bir ilacın dozunun yükseltildiği tedavinin ilk aylarında hastaları kaslarda ağrı, hassasiyet veya güçsüzlük semptom ve bulguları yönünden dikkatle izlemelidir.

Devam eden klinik çalışmanın ara analizinde, bağımsız güvenlik komitesi simvastatin 40 mg ve nikotinic asit/loropropitant 200 mg/40 mg alan Çinli hastalarda beklenenden daha yüksek sıklıkta miyopati tanımlamıştır. Bundan dolayı, Çinli hastaları özellikle 40 mg ya da daha yüksek dozlarda simvastatinle niasinin (nikotinic asit) lipid düzenleyici dozlarıyla birarada (≥ 1 g/gün) ya da niasin içeren ürünlerle tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. Diğer Asyalı hastalarda simvastatinin niasinin lipid düzenleyici dozlarıyla birlikte veya niasin içeren ürünler uygulandığında tedavisinin (≥ 1 g/gün) miyopati için artmış riskte olup olmadığı bilinmemektedir.

Kombinasyonun gerekli olduğu kanıtlanırsa, fusidik asit ve simvastatini birlikte alan hastalar yakından gözlenmelidir (bkz. bölüm 4.5). Simvastatin tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülebilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Klinik çalışmalarda simvastatin alan az sayıda erişkin hastanın serum transaminazlarında kalıcı artışlar (ULN'nin 3 katından fazlasına kadar) meydana gelmiştir. Bu hastalarda ilaç tedavisi durdurulduğunda ya da kesildiğinde, transaminaz seviyeleri genellikle yavaş şekilde tedavi öncesi seviyelere düşmüştür.

Tedaviye başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testlerinin ölçülmesi ve sonrasında klinik yönden gerekli olduğunda tekrarlanması tavsiye edilmektedir. 80 mg doza titre edilen hastalar, tedavinin ilk yılı için titrasyondan önce, 80 mg doza titrasyondan 3 ay sonra ve ardından periyodik olarak (örneğin, yılda iki kez) ilave test yaptırılmalıdır. Transaminaz seviyelerinde artış meydana gelen hastalar, bulgunun doğrulanması için ikinci bir karaciğer fonksiyon değerlendirmesi ile izlenmeli ve sonrasında anormallik(ler) normale dönene kadar sık yapılan karaciğer fonksiyon testleri ile izlenmelidir. AST ya da ALT'de ULN'nin 3 katı veya daha fazla kalıcı artış olursa, SİMVAKOL ile yapılan tedavinin kesilmesi tavsiye edilir.

Fazla miktarda alkol tüketen ve/veya karaciğer hastalığı geçmişi olan hastalarda ilaç dikkatli kullanılmalıdır.

Lipid-düşürücü diğer ajanlarla olduğu gibi, simvastatin tedavisini takiben serum transaminaz seviyelerinde orta dereceli (ULN'nin 3 katından az) yükselmeler bildirilmiştir. Bu değişimler, simvastatin tedavisinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkmış, çoğunlukla geçici olmuş, beraberinde herhangi bir semptom oluşmamış ve tedavinin durdurulmasını gerektirmemiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Bazı statinler ile, özellikle uzun süren tedavide istisnai olarak interstisyel akciğer hastalığı olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Başvuru semptomları dispne, balgam üretmeyen öksürük ve genel sağlık durumunda kötüleşmeyi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) içerebilir. Hastada interstisyel akciğer hastalığından kuşkulanırsa statin tedavisi kesilmelidir.

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanım (10-17 yaş)

Simvastatinin heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan 10-17 yaşları arasında yatan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği, adolesan erkek ve menarştan sonra en az bir yıl geçmiş kız çocuklarda yapılan kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Simvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genel olarak plasebo ile tedavi edilen hastalardakine benzer bir istenmeyen etki profili görülmüştür. 40 mg'ın üzerindeki dozlar bu popülasyonda incelenmemiştir. Bu sınırlı kontrollü çalışmada, adolesan erkeklerde veya kızlarda büyüme

veya cinsel olgunlaşma üzerinde saptanabilen bir etki veya kızlarda menstrüel siklus uzunluğu üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir (bkz. bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1.) Adolesan kızlara simvastatin tedavisi sırasında uygun doğum kontrol yöntemleri hakkında bilgi verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6). 18 yaşından küçük hastalarda, 48 haftadan uzun tedavi sürelerinin etkinliği ve güvenilirliği incelenmemiştir ve fiziksel, zihinsel ve cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun vadeli etkiler bilinmemektedir. Simvastatin 10 yaşından küçük hastalarda veya puberteye girmemiş çocuklarda ve menarş-öncesi kızlarda çalışılmamıştır.

Yardımcı maddeler

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 16 mg kroscarmelloz sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

SİMVAKOL'ün boyar madde olarak içerdiği sunset sarısı FCF lak (E122) ve azorubin (E110) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

Farmakodinamik etkileşimler

Tek başına verildiğinde miyopatiye neden olabilen lipid düşürücü ilaçlarla etkileşim: Rabdomiyoliz dahil miyopati riski, fibratlar ile birlikte kullanımda artmaktadır. Ek olarak gemfibrozil ile birlikte kullanımında farmakokinetik etkileşim oluşmakta ve simvastatinin plazma seviyelerinde artış meydana gelmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Simvastatin ve fenofibrat birlikte verildiğinde miyopati riskinin her bir ilacın tek başına oluşturduğu riskin toplamından fazla olduğuna dair bir kanıt yoktur. Diğer fibratlarla ilgili yeterli farmakokinetik ve farmakovijilans verisi mevcut değildir. Niasinin lipid düzenleyici dozları (günde 1 g) ile simvastatinin birlikte uygulanması, nadir miyopati/rabdomiyoliz olgularıyla ilişkili olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler

Etkileşime giren ilaçlarla ilgili reçeteleme önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (daha fazla detaylı bilgi için bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4'e bakınız).

Artan miyopati/rabdomiyoliz riski ile ilişkili ilaç etkileşimleri

| Etkileşime giren ajanlar | Reçeteleme tavsiyeleri |
|---|--|
| Potent CYP3A4 inhibitörleri İtrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Eritromisin Klaritromisin Telitromisin HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir) Nefazodon | Simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. |

| | |
|--|---|
| Gemfibrozil | Kaçınılmalıdır, ancak kullanılması gerekiyorsa günlük simvastatin dozu 10 mg'ı geçmemeli |
| Siklosporin Danazol Diğer fibratlar (fenofibrat hariç) | Günlük simvastatin dozu 10 mg'ı geçmemeli |
| Amiodaron Verapamil | Günlük simvastatin dozu 20 mg'ı geçmemeli |
| Diltiazem | Günlük simvastatin dozu 40 mg'ı geçmemeli |
| Fusidik asit | Hastalar yakından izlenmelidir. Simvastatin tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülebilir. |
| Greyfurt suyu | Çok miktarda greyfurt suyundan kaçınılmalı |

Diğer ilaçların simvastatine etkileri

CYP3A4'ün dahil olduğu etkileşimler

Simvastatin bir P450 3A4 substratıdır. Güçlü P450 3A4 inhibitörleri, simvastatin tedavisi sırasında plazmada HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin konsantrasyonunu artırarak miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırır. Bu inhibitörler, itrakonazol, ketakonazol, flukonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir) ve nefazodondur.

İtrakonazolle birlikte uygulanması, simvastatin aside (aktif beta-hidroksiasit metaboliti) maruz kalımı 10 kattan fazla artırır. Telitromisin, simvastatin aside maruz kalımı 11 kat artırmıştır.

Bu nedenle itrakonazol, ketakonazol, flukonazol, posakonazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), eritromisin, klaritromisin, telitromisin ve nefazodon ile kombine kullanım kontrendikedir. Eğer itrakonazol, ketakonazol, flukonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin ve telitromisin tedavisi sonlandırılmıyorsa bu tedavi sırasında simvastatine ara verilmelidir. Ayrıca simvastatinin bazı diğer daha az güçlü CYP3A4 inhibitörleri (siklosporin, verapamil, diltiazem) ile birlikte kullanımında da dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Siklosporin

Özellikle yüksek dozlarda simvastatin siklosporinlerle birlikte uygulandığında miyopati/rabdomiyoliz riski artar (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Bu nedenle siklosporin alan hastalarda simvastatin dozu günde 10 mg'ı geçmemelidir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, siklosporinin HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin EAA (Eğri Altındaki Alan)'sını artırdığı gösterilmiştir. Simvastatin asit EAA'sında artışın kısmen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olması muhtemeldir.

Danazol

Özellikle yüksek dozlarda simvastatin, danazolle birlikte uygulandığında miyopati/rabdomiyoliz riski artar (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Gemfibrozil

Muhtemelen glukoronidasyon yolağının inhibisyonuna bağlı olarak, gemfibrozil simvastatin asidin EAA'sını 1-9 kat artırır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Amiodaron

Yüksek dozlarda simvastatin amiodaron ile birlikte uygulandığında miyopati/ rabdomiyoliz riski artar (bkz. bölüm 4.4). Klinik bir çalışmada 80 mg simvastatin ve amiodaron alan hastaların %6'sında miyopati rapor edilmiştir. Bu nedenle, klinik fayda miyopati ve rabdomiyoliz riskinde artışa üstün gelmedikçe, eş zamanlı olarak amiodaron alan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg'yi aşmamalıdır.

Kalsiyum kanal blokerleri

Verapamil

40 veya 80 mg simvastatin ile birlikte verapamil alan hastalarda miyopati riski artar (bkz. bölüm 4.4). Bir farmakokinetik çalışmada, simvastatin verapamil ile birlikte uygulandığında muhtemelen kısmen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak simvastatin aside maruz kalımda 2-3 kat artış görülmüştür. Bu nedenle klinik yararları, miyopati/rabdomiyoliz riskinde artışa üstün gelmedikçe verapamil alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'ı geçmemelidir.

Diltiazem

80 mg simvastatin ile birlikte diltiazem uygulanması miyopati riskini artırır (bkz. bölüm 4.4). 40 mg simvastatin ile birlikte diltiazem alan hastalarda miyopati riskinde artış olmamıştır (bkz. bölüm 4.4). Yapılan bir farmakokinetik çalışmasında muhtemelen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak simvastatin ile birlikte diltiazem uygulanmasıyla simvastatin aside maruz kalımda 2.7 kat artış görülmüştür. Bu nedenle klinik yararları, miyopati/rabdomiyoliz riskinde artışa üstün gelmedikçe diltiazem alan hastalarda simvastatin dozu günlük 40 mg'ı geçmemelidir.

Amlodipin

80 mg simvastatin ile birlikte amlodipin tedavisi alan hastalarda miyopati riski artmıştır. 40 mg simvastatin ile birlikte amlodipin alan hastalarda miyopati riskinde artış olmamıştır. Yapılan bir farmakokinetik çalışmasında, simvastatin ile birlikte amlodipin uygulanmasıyla simvastatin aside maruz kalımda 1.6 kat artış görülmüştür. Bu nedenle klinik yararları, miyopati/rabdomiyoliz riskinde artışa üstün gelmedikçe amlodipin alan hastalarda simvastatin dozu günlük 40 mg'ı geçmemelidir.

Niasin

Niasinin lipid düşürücü dozları (günde 1 g) ile simvastatinin birlikte uygulanması, nadir miyopati/rabdomiyoliz olgularıyla ilişkili olmuştur. Bir farmakokinetik çalışmasında, uzun salımlı 2 g niasinin tekli dozunun 20 mg simvastatin ile birlikte uygulanması simvastatin ve simvastatin asidinin EAA'sında ve simvastatin asidinin plazma konsantrasyonlarında hafif bir artışa yol açmıştır.

Fusidik asit

Fusidik asit, simvastatin dahil statinlerle birlikte uygulandığında miyopati riski artabilir. Rabdomiyoliz, simvastatin ile izole vakalarda rapor edilmiştir. Simvastatin tedavisinin geçici olarak askıya alınması düşünülebilir. Eğer gerekli olduğu kanıtlanırsa simvastatin ve fusidik asidi birlikte alan hastalar yakından gözlemlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Greyfurt suyu

Greyfurt suyu CYP450 3A4'ü inhibe eder. Fazla miktarda (1 litreden fazla) greyfurt suyu ve simvastatinin birlikte alımı simvastatin aside maruz kalımda 7 kat artışa yol açar. Sabahları

240 ml greyfurt suyu alımı ve akşam simvastatin alımı da 1.9 kat artışla sonuçlanmıştır. Simvastatin tedavisi sırasında greyfurt suyu içilmesinden kaçınılmalıdır.

Kolşisin

Kolşisin ile simvastatinin birlikte uygulanması sırasında miyopati bildirilmiştir; ancak veriler sınırlıdır.

Rifampisin

Rifampisin P450 3A4'ün bir indükleyicisi olduğundan, simvastatin ile birlikte uzun süreli rifampisin tedavisi (örn., tüberküloz tedavisi) alan hastaların plazma kolesterol seviyeleri takip edilmelidir. Lipid düzeylerinde tatminkar bir azalma sağlamak için simvastatin dozunda uygun ayarlama gerekebilir. Sağlıklı gönüllülerle yürütülen bir farmakokinetik çalışmasında, simvastatin asidinin plazma konsantrasyon (EAA) eş zamanlı rifampisin uygulanmasıyla %93 oranında azalmıştır.

Simvastatinin diğer ilaçların farmakokinetiğine olan etkileri

Simvastatinin CYP450 3A4 üzerinde inhibe edici etkisi yoktur. Bu nedenle simvastatinin sitokrom CYP450 3A4 ile metabolize olan maddelerin plazma konsantrasyonunu etkilemesi beklenmez.

Oral antikoagülanlar

Biri sağlıklı gönüllülerde, diğeri hiperkolesterolemik hastalarda yapılan iki klinik çalışmada, 2040 mg/kg/gün simvastatin, kumarin türevi antikoagülanların etkisini orta derecede güçlendirmiştir. Uluslararası Normalize Oran (INR) olarak rapor edilen protrombin zamanı, gönüllülerde başlangıçta 1.7 den 1.8'e ve ve hastalarda 2.6'dan 3.4'e artmıştır. Çok seyrek INR yükselme vakaları rapor edilmiştir. Kumarin alan hastalarda simvastatin tedavisine başlamadan önce ve tedavinin başlangıcında yeteri sıklıkta protrombin zamanı ölçümü yapılarak protrombin zamanında belirgin bir değişiklik olmadığından emin olunmalıdır. Stabil bir protrombin zamanı elde edildiğinde, kumarin alan hastalar için genelde uygulanan aralıklarla protrombin zamanı ölçümü yapılabilir. Eğer simvastatin dozu değiştirilir veya sona erdirilirse aynı prosedür tekrarlanmalıdır. Antikoagülan kullanmayan hastalarda simvastatin tedavisi kanama veya protrombin zamanındaki değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir lipid bozukluğundan dolayı SİMVAKOL kullanmak durumunda kalan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir. Gebe kalmaya çalışan kadınlarda SİMVAKOL tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. Eğer gebelik meydana gelmişse SİMVAKOL tedavisi hemen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda güvenlilik gösterilmemiştir. Simvastatin ile gebe kadınlarda kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine rahim içi maruz kalımdan sonra nadir konjenital anomali bildirimleri alınmıştır. Bununla birlikte, simvastatin veya yapısal olarak ona çok benzer başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörüne gebeliğin ilk trimesterinde maruz kalan ve 200 gebeliğin prospektif olarak izlendiği bir analizde, konjenital anomalilerin

insidansı genel popülasyondaki insidansla kıyaslanabilir bulunmuştur. Analizdeki gebelik sayısı, toplumdaki insidansa göre konjenital anomalilerde 2.5 kat veya daha fazla artışı dışlamak için istatistiksel olarak yeterlidir.

Simvastatin veya yapısal olarak çok benzer başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörünü alan hastalardan doğan bebeklerde konjenital anomali insidansının genel popülasyonda gözlenenenden farklı olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamasına karşın, annenin simvastatin ile tedavisi kolesterol biyosentezinin bir öncülü olan mevalonatin fetal düzeylerini azaltabilir. Ateroskleroz kronik bir süreçtir ve gebelik döneminde lipid düşürücü tıbbi ürünlerin olağan şekilde bırakılması, primer hiperkolesterolemiyle ilişkili uzun vadedeki risk üzerinde çok az etki yaratır. Bu nedenlerle, SİMVAKOL gebe, gebe kalmaya çalışan veya gebe olduğundan kuşkulanan kadınlarda kullanılmamalıdır. SİMVAKOL tedavisine gebelik süresince veya kadının gebe olmadığı belirleninceye kadar ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.3.).

Laktasyon

Simvastatinin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve emzirilen bebeklerdeki ciddi istenmeyen reaksiyon potansiyelinden dolayı, simvastatin alan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerinde veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİMVAKOL'un araç ve makine kullanımı üzerinde ihmal edilebilir etkisi vardır ya da hiç etkisi yoktur. Ancak pazarlama sonrası deneyimlerde araç ve makine kullanımı esnasında nadiren baş dönmesi rapor edildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar sırasında ve/veya pazarlama sonrası deneyimde rapor edilen istenmeyen etkilerin sıklığı insidans oranlarının büyüklüğüne göre, uzun süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda HPS ve 4S dahil olmak üzere 20,536 ve 4,444 hastada değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). HPS için miyalji, serum transaminazlarındaki ve CK'daki artışlar gibi yalnızca ciddi istenmeyen etkiler bildirilmiştir. 4S için aşağıda belirtilen istenmeyen etkilerin hepsi rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda simvastatinin insidans oranı plasebodan az ise veya benzerse ve mantıklı olarak benzer nedensel ilişkisi olan spontan vakalar rapor edilmişse bu istenmeyen etkiler "seyrek" olarak nitelendirilmiştir.

HPS'ye (bkz. bölüm 5.1) 20,536 hasta dahil olmuş ve 40 mg/kg/gün simvastatin (n=10,269) veya plasebo (n=10,267) ile tedavi edilen hastalarda, simvastatin 40 mg ve plasebo ile tedavi edilen hastaların güvenlilik profilleri bu 5 yıllık çalışmanın ortalamasında karşılaştırılabilir olarak bulunmuştur. Yan etkilere bağlı olarak çalışmayı sonlandırma oranı (simvastatin 40 mg ile tedavi edilen hastalarda %4.8 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %5.1) olarak bulunmuştur. Miyopati insidansı simvastatin 40 mg ile tedavi edilen hastalarda <%0.1'dir. Transaminazlarda yükselme (>3 x ULN tekrarlı testlerle saptanmıştır) simvastatin 40 mg ile tedavi edilen hastalarda %0.21 (n=21) ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0.09 (n=9)'dur.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $<1/1,000$); çok seyrek ($<1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Anemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, parestezi, baş dönmesi, periferik nöropati

Çok seyrek: Hafıza bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Konstipasyon, abdominal ağrı, flatulans, dispepsi, diyare, bulantı, kusma, pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatit / sarılık

Çok seyrek: Karaciğer bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü, prurit, alopesi

Kas-iskelet, bağ doku bozuklukları ve kemik hastalıkları

Seyrek: Miyopati*(miyozit dahil), akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği rabdomiyoliz (bkz. bölüm 4.4), miyalji, kas krampları

*Klinik bir çalışmada miyopati simvastatin 80 mg/gün tedavisi alan hastalarda 20 m/gün alan hastalara kıyasla yaygın şekilde görülmüştür (sırasıyla %1.0 ve %0.02).

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Asteni

Nadir olarak aşağıda belirtilen vakaları içeren aşırı duyarlılık sendromu gözlenmiştir: anjiyoödem, lupus-benzeri sendrom, romatizmal polimiyalji, dermatomiyozit, vaskülit, trombositopeni, eozonofilli, ESR artışı, artrit ve artralji, ürtiker, fotosensitivite, ateş, sıcak basması, dispne ve halsizlik.

Araştırmalar

Seyrek: Serum transaminazlarında artış (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, γ -glutamil transpeptidaz) (bkz. bölüm 4.4), alkalik fosfataz artışı; serum CK seviyesinde artış (bkz. bölüm 4.4).

Bazı statinlerle aşağıdaki istenmeyen olaylar bildirilmiştir:

Uykusuzluk ve kabusları içeren uyku bozuklukları,

Cinsel fonksiyon bozukluğu,

Hafıza kaybı,

Özellikle uzun süreli tedavide istisnai interstisyel akciğer hastalığı (bkz. bölüm 4.4).

Çocuklar ve adolesanlar (10-17 yaş arası)

48 haftalık kontrollü bir çalışmada 10-17 yaş arasındaki heterozigot ailesel hiperkolesterolemili erkekler ve en az 1 yıl menarş sonrası kızlar (n=175) plasebo ve simvastatin ile (10-40 mg/gün) tedavi edildiğinde her iki grupta da güvenilirlik ve tolerabilite profiline benzer olduğu gözlenmiştir. 1 yıllık tedavi sonrasıyla ilgili yeterli veri şu an için bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar simvastatin ile birkaç doz aşımı vakası bildirilmiştir; alınan maksimum doz 3.6 g'dır. Tüm hastalar, sekel olmaksızın iyileşmiştir. Doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Aşırı doz durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri
ATC kodu: C10AA01

İnaktif bir lakton olan simvastatin, oral yoldan alındıktan sonra karaciğerde beta hidroksiasit formuna hidrolize olur ve bu metabolit HMG-KoA redüktazı (3 hidroksi-3 metilglutaril KoA redüktaz) inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bu enzim HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümünü katalizleyerek, kolesterol biyosentezinde ilk ve hız kısıtlayıcı bir basamak olan HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümünü katalize eder.

Simvastatinin hem normal hem de yükselmiş LDL-C konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir. LDL çok düşük dansiteli protein (VLDL)'den oluşur ve öncelikli olarak yüksek afiniteli LDL reseptörleri tarafından katabolize edilir. Simvastatinin LDL düşürücü etki mekanizması, hem VLDL-kolesterol (VLDL-C) konsantrasyonunun azalmasını hem de LDL-C üretiminin azalması ve katabolizmasının artmasına yol açan, LDL reseptörlerinin indüksiyonunu içerir. Apolipoprotein B de simvastatin tedavisi sırasında önemli ölçüde düşer. Simvastatin ek olarak, HDL-C'yi orta derecede artırır ve plazma TG'sini düşürür. Bu değişiklikler sonucunda total/ HDL-C oranı ve LDL-C/ HDL-C oranı azalır.

Yüksek koroner kalp hastalığı riski (KKH) veya mevcut koroner kalp hastalığı

Simvastatin tedavisinin etkisi, kalp koruma çalışmasında (HPS) hiperlipidemisi olan veya olmayan ve koroner kalp hastalığı, diğer oklüzif arter hastalığı veya diabetes mellitusu olan 20,536 hastada tayin edilmiştir. Bu çalışmada ortalama 5 yıl süresince 10,269 hasta simvastatin 40 mg/gün ile ve 10,267 hasta plasebo ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta 6,793 hastanın (%33) LDL-C seviyesi 116 mg/dl'nin altında, 5,063 hastanın 116 mg/dl ile 135 mg/dl arasında ve 8,680 hastanın (%42) LDL seviyesi 135 mg/dl'nin üstündedir.

Simvastatin 40 mg/gün tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında tüm sebeplere bağlı mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmıştır (simvastatinle tedavi edilen hastalarda 1328 (%12.9), plasebo verilen hastalarda 1507 (%14.7); p=0.0003). Mortalitedeki bu azalma, koroner ölüm oranında %18 azalmaya (587 (%5.7)'ye karşı 707 (%6.9); p=0.0005; tam risk azaltımı %1.2) bağlı olarak gerçekleşmiştir.

Vasküler olmayan ölümlerdeki azalma istatistiksel olarak belirgin değildir. Simvastatin aynı zamanda major koroner olayların (ölümcül olmayan MI veya KKH ölümlerini içeren birleşik bir sonlanma noktası) riskini de %27 azaltmıştır (p<0.0001). Simvastatin koroner revaskülarizasyon prosedürleri (koroner arter bypass grefti veya perkütanöz translüminal koroner anjiyoplasti dahil) ve periferik ve diğer koroner olmayan revaskülarizasyon prosedürlerine olan ihtiyacı sırasıyla %30 (p<0.0001) ve %16 (p=0.006) oranında azaltmıştır.

Simvastatin, iskemik inmedeki %30 azalma (p<0.0001) ile ilişkili olarak inme riskini %25 (p<0.0001) azaltmıştır. Ek olarak diyabet alt grubundaki hastalarda simvastatin periferik revaskülarizasyon prosedürleri (cerrahi veya anjiyoplasti), alt uzuv amputasyonu veya bacak ülserleri dahil makrovasküler komplikasyonların gelişme riskini %21 azaltmıştır (p=0.0293).

Bu çalışmada incelenen her bir hasta alt grubunda (koroner hastalığı olmayan ancak serebrovasküler veya periferik arter hastalığı olanlar; erkekler ve kadınlar; çalışmaya girişte 70 yaş altı veya üzeri hastalar; hipertansiyonu olan veya olmayanlar ve özellikle de çalışmanın başında LDL kolesterolü 3.0 mmol/l'nin altında olan hastaları içerir) olay oranında orantılı azalma benzerdir.

İskandinav Simvastatin Sağkalım Çalışmasında (4S) simvastatin tedavisinin toplam mortaliteye etkisi KKH'li ve başlangıçtaki total kolesterolü 212-309 mg/dl (5.5-8.0 mmol/l) olan 4,444 hastada tayin edilmiştir. Bu çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada angina veya önceden MI olan hastalar diyet, standart bakım ile birlikte simvastatin 20-40 mg/kg/gün (n=2,221) veya plasebo (n=2,223) ile ortalama 5.4 yıl süresince tedavi edilmişlerdir. Simvastatin ölüm riskini %30 azaltmıştır (mutlak risk azaltımı %3.3). KKH'ye bağlı ölümlerin riski %42 azalmıştır (mutlak risk azaltımı %3.5). Simvastatin aynı zamanda major koroner olayların (KKH'ye bağlı ölümler ve hastanede doğrulanmış, sessiz ölümcül olmayan MI'lar) riskini % 34 azaltmıştır. Ayrıca, simvastatin ölümcül ve ölümcül olmayan serebrovasküler olay (inme ve geçici iskemik ataklar) riskini belirgin bir şekilde (%28) azaltmıştır. Kardiyovasküler dışı mortalite grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık yoktur.

Kolesterol ve Homosisteinde İlave Azaltımların Etkinliği Çalışması (SEARCH) simvastatin 80 mg ile tedavinin (ortalama takip süresi 6.7 yıl) majör vasküler olaylar (MVO'lar; ölümcül KKH, ölümcül olmayan MI, koroner revaskülarizasyon prosedürü, ölümcül olan veya olmayan inme ya da periferik revaskülarizasyon prosedürü) üzerindeki etkisini MI öyküsü olan 12,064 hastada simvastatin 20 mg'ye göre değerlendirmiştir. İki grup arasında MVO'ların insidansı bakımından anlamlı fark yoktu: Simvastatin 20 mg (n = 1553; %25.7) ve simvastatin 80 mg (n = 1477; %24.5); RR 0.94, %95 GA: 0.88 - 1.01. Çalışma süresince iki grup arasında LDL-C bakımından mutlak farkın 0.35 ± 0.01 mmol/L olduğu görülmüştür. Miyopati insidansının simvastatin 80 mg alan hastalarda yaklaşık %1.0 ve 20 mg alan hastalarda %0.02 olması dışında, güvenilirlik profillerinin iki tedavi grubunda benzer olduğu belirlenmiştir. Bu miyopati olgularının yaklaşık yarısı tedavinin ilk yılında görülmüştür. Tedavinin sonraki her bir yılında miyopati insidansının yaklaşık %0.1 olduğu gözlemlenmiştir.

Primer hiperkolesterolemi ve kombine hiperlipidemi

Hiperkolesterolemili hastalarda günde 10, 20, 40 ve 80 mg/gün dozundaki simvastatinin etkililik ve güvenliliğini karşılaştıran çalışmalarda LDL-C'deki ortalama azalma sırasıyla %30, %38, %41 ve %47 olarak bulunmuştur. Kombine hiperlipidemili hastalarda yapılan

çalışmalarda 40 ve 80 mg simvastatin trigliseridlerde ortalama %28 ve %33 (plasebo %2) düşüş yaparken, ortalama HDL-C'de sırasıyla %13 ve %16 (plasebo %3) artış yapmıştır.

Çocuklar ve Adolesanlarda Yürütülen Klinik Çalışmalar (10 - 17 yaş arası)

Çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, 10-17 yaş arası (ortalama yaş 14.1) heterozigot ailesel hiperkolesterolemili (heFH) 175 hasta (99 erkek (Tanner evresi II ve üzeri) ve menarştan sonra en az bir yıl geçmiş 76 kız) 24 hafta süreyle simvastatin veya plaseboya randomize edilmiştir (ana çalışma). Çalışmaya giriş için başlangıçtaki LDL-C düzeyinin 160 - 400 mg/dL olması ve ebeveynlerden birinin LDL-C düzeyinin >189 mg/dL olması gerekiyordu. Simvastatin dozajı (günde bir kez akşamları) ilk 8 haftada 10 mg, ikinci 8 haftada 20 mg ve sonraki haftalarda 40 mg'ydı. 24 haftalık bir uzatmada, 144 hasta tedaviye devam etmeyi seçmiş ve simvastatin 40 mg veya plasebo almıştır.

Simvastatin plazmadaki LDL-C, TG ve Apo B düzeylerini anlamlı olarak azaltmıştır. 48 haftaya kadar uzatma döneminin sonuçlarının, ana çalışmada gözlenenlerle benzer olduğu gözlenmiştir.

24 hafta tedaviden sonra, ulaşılan ortalama LDL-C değeri simvastatin 40 mg grubunda 124.9 mg/dL (aralık: 64.0-289.0 mg/dL) iken plasebo grubunda 207.8 mg/dLydi (aralık: 128.0-334.0 mg/dL).

24 hafta simvastatin tedavisinden sonra (günde 10, 20 mg'dan 8 hafta aralıklarla 40 mg'a kadar çıkan dozajlarla), simvastatin ortalama LDL -C'yi %36.8 (plasebo: başlangıca göre %1.1 artış), Apo B'yi %32.4 (plasebo: %0.5) ve medyan TG düzeylerini %7.9 (plasebo: %3.2) azaltmış ve ortalama HDL-C düzeylerini %8.3 (plasebo: %3.6) yükseltmiştir. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklarda uzun vadede simvastatinin kardiyovasküler olaylara faydası bilinmemektedir.

Günde 40 mg'dan yüksek dozların güvenilirlik ve etkinliği heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklarda çalışılmamıştır. Çocuklukta uygulanan simvastatin tedavisinin erişkin çağda morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki uzun vadeli etkinliği belirlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Simvastatin, güçlü bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan P-hidroksiaside *in vivo* olarak kolaylıkla hidrolize olan inaktif bir laktondur. Hidroliz esas olarak karaciğerde gerçekleşir; insan plazmasında hidroliz hızı çok yavaştır.

Farmakokinetik parametreler erişkinlerde incelenmiştir. Çocuklara ve adolesanlara ait farmakokinetik veriler yoktur.

Emilim:

İnsanda simvastatin iyi bir şekilde emilir ve karaciğerde büyük oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Karaciğerdeki ekstraksiyon hepatik kan akışına bağımlıdır. Karaciğer aktif formun esas etki bölgesidir. Simvastatinin oral bir dozundan sonra beta-hidroksiasidin sistemik dolaşımdaki miktarının, dozun %5'inden daha az olduğu saptanmıştır. Aktif inhibitörlerin maksimum plazma konsantrasyonuna, simvastatin uygulandıktan yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır. Eş zamanlı gıda alımı emilimi etkilemez.

Simvastatinin tekli ve çoklu dozlarının farmakokinetiği, çoklu dozlarda tıbbi ürünün birikim yapmadığını göstermiştir.

Dağılım:

Simvastatin ve aktif metabolitinin proteinlere bağlanma oranı % 95'den fazladır.

Biyotransformasyon:

Simvastatin CYP3A4'ün bir substratıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5). Simvastatinin insan plazmasındaki majör metabolitleri beta-hidroksiasit ve diğer dört aktif metabolittir.

Eliminasyon:

Radyoaktif simvastatinin oral bir dozu insana uygulandıktan sonra, radyoaktivitenin %13'ü idrarla ve %60'ı feçesle 96 saat içerisinde atılmıştır. İntravenöz yolla enjekte edildikten sonra beta-hidroksiasit metabolitinin yarı-ömrü ortalama 1.9 saat olarak belirlenmiştir. İntravenöz dozun sadece ortalama %0.3'ü idrarla metabolitler şeklinde atılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farmakodinamik, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojeniteyi içeren klasik hayvan çalışmaları, hasta açısından, farmakolojik mekanizmadan beklenenden başka hiçbir riskin olmadığını göstermiştir. Hem sıçanda hem de tavşanda, maksimum tolere edilen dozlarda uygulanan simvastatin hiçbir fetal malformasyona yol açmamış ve fertilité, üreme fonksiyonu veya yenidoğan gelişimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monihidrat

Butil hidroksianisol

Askorbik asit

Anhidr sitrik asit

Mikrokristal selüloz PH 102

Prejelatinize nişasta

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama materyali no II (opadry pink 20A24556): HPMC 2910, Titanyum dioksit (E171), Hidroksipropil selüloz, Azorubine (E122), Sarı demir oksit (E172), Sunset sarısı FCF lak (E110), İndigo karmin lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PE/PVDC-AI blister
Kutuda 28 film tablet halinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 633 60 00
Fax: (0216) 633 60 01 - 02

8. RUHSAT NUMARASI

211/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.06.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ