

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİPVAKOL 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Simvastatin 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	68,7 mg
Kroskarmelloz sodyum	2,0 mg
Azorubine (E122)	0,02135 mg
Sunset sarısı FCF lak (E110)	0,006 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oval, film kaplı, bir yüzü 10 mg yazılı ve çentikli, diğer yüzü NOBEL yazılı tabletler. Çentiğin 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, aşikâr diabetes mellitusu veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaltılması.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doz aralığı akşamları tekli doz şeklinde oral yolla verilen 5-80 mg/gün'dür. Gerekirse, doz ayarlamaları en az 4 haftalık aralıklarla yapılarak tek doz şeklinde akşamları verilen maksimum günlük 80 mg doza ulaşılmalıdır. 80 mg dozu sadece şiddetli 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 simvastatin tedavisi sırasında bu diyetle devam etmelidir. Klasik başlangıç dozu akşamları tek doz şeklinde verilen günde 10-20 mg'dır. 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 LİPVAKOL'dür. LİPVAKOL bu hastalarda, lipid düşürücü diğer tedavilere (örneğin, LDL aferezi) bununla birlikte ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Simvastatin ile eş zamanlı olarak lomitapid alan hastalarda simvastatin dozu günde 40 mg'ı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

Kardiyovasküler koruma

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

Eş zamanlı tedaviler

LİPVAKOL 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.

Simvastatin ile birlikte gemfibrozil (bkz. Bölüm 4.3) veya fenofibrat dışındaki fibratları kullanan hastalarda, Simvastatin'in dozu günde 10 mg'ı aşmamalıdır. Simvastatin ile birlikte amiodaron amlodipin, diltiazem veya verapamil alan hastalarda, Simvastatin'in dozu günde 20 mg'ı aşmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetersizliği:

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

Karaciğer yetersizliği:

LİPVAKOL, aktif karaciğer hastalığı ya da serum transaminazlarda açıklanamayan kalıcı yükselmesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Tedaviye başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testlerinin ölçülmesi ve sonrasında klinik yönden gerekli olduğunda tekrarlanması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Fazla miktarda alkol tüketen hastalarda ilaç dikkatli kullanılmalıdır.

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'dır. 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' dır; tavsiye edilen en yüksek doz günde 40 mg'dır. Dozlar, pediyatrik tedavi kılavuzlarında yer alan tedavi hedefine göre bireyselleştirilmelidir (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

- LİPVAKOL'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 CYP3A4 inhibitörleri (EAA'yı yaklaşık olarak 5 katı veya daha fazla artıran ilaçlar) (örn. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), nefazodon, boceprevir, telaprevir ve kobisistat içeren tıbbi ürünler) ile birlikte uygulama (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Gemfibrozil, siklosporin ya da danazol ile birlikte uygulama (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- HoFH'li (homozigot familial hiperkolesterolemi) hastalarda, lomitapidin 40 mg'dan yüksek simvastatin dozlarıyla eş zamanlı uygulanması (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 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, miyoglobiniüriye sekonder olarak ortaya çıkan akut böbrek yetersizliği ile ya da akut böbrek yetersizliği 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 öyküsü olan hastaların günde 80 mg simvastatin ile tedavi edildiği bir klinik çalışmada (ortalama takip süresi 6,7 yıl), miyopati insidansı yaklaşık %1 iken, günde 20 mg alan hastalarda %0,02 olarak bulunmuştur. 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).

Simvastatin 80 mg alan hastalarda, miyopati riski benzer LDL-C azaltıcı etkinlik gösteren diğer statin tedavilerine göre daha yüksektir. Bundan dolayı, Simvastatin 80 mg dozu sadece şiddetli hiperkolesterolemisi olan ve daha düşük dozlarda tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda, yararların risklerin ötesine geçtiği durumlarda kullanılmalıdır. Simvastatin 80 mg alan ve başka bir tedaviye ihtiyacı olan hastalarda, daha düşük simvastatin dozu ya da daha az ilaç etkileşim potansiyeli olan alternatif bir statin tedavisi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.5).

Kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastaların 40 mg/gün simvastatin ile tedavi edildiği bir klinik çalışmada (ortalama takip süresi 3,9 yıl) miyopati insidansı, Çinli olmayan hastalarda yaklaşık %0,05'e karşılık (n = 7.367) Çinli hastalarda %0,24 (n = 5.468) olmuştur. Bu klinik çalışmada değerlendirilen tek Asyalı ırk Çinli olmasına rağmen, Asyalı hastalara simvastatin reçetelenirken dikkatli olunmalıdır ve gerekli en düşük doz kullanılmalıdır.

Taşıyıcı proteinlerin fonksiyonunda azalma

Hepatik OATP taşıyıcı proteinlerin fonksiyonlarının azalması sistemik simvastatin asit maruziyetini artırarak miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırabilir. Fonksiyon azalması, etkileşim olan ilaçlar (örn. siklosporin) tarafından inhibisyon sonucu veya SLCO1B1 c.521T>C genotipi taşıyıcısı olan hastalarda gerçekleşebilir.

Düşük aktiviteli OATP1B1 proteinini kodlayan SLCO1B1 gen alleli (c.521T>) taşıyıcısı hastalarda sistemik simvastatin asit maruziyetiyle miyopati riski artar. Yüksek doz simvastatin (80 mg) ile ilişkili miyopati, genetik test yapılmayan durumlarda genelde %1'dir. SEARCH çalışmasının sonuçlarına göre, 80 mg ile tedavi edilen homozigot C allel taşıyıcılarının (CC de denir) 1 yıl içerisinde miyopati riski %15'tir, heterozigot C allel taşıyıcılarında (CT) bu risk %1,5'tir. En yaygın genotipe (TT) sahip hastalarda buna karşılık gelen risk %0,3'tür (bkz. Bölüm 5.2). 80 mg simvastatinin hastaya reçetelenmesi öncesinde risk-yarar değerlendirmesinin bir parçası olarak, mümkün olduğu durumlarda C allelinin varlığı için genotipleme düşünülmeli ve CC genotipini taşıdığı bulunan hastalarda yüksek dozdan kaçınılmalıdır. Ancak, genotiplemede bu genin yokluğu miyopati oluşma ihtimalini dışlamaz.

Kreatin kinaz ölçümü

Ağır bir egzersizden sonra veya olası CK artışına neden olabilecek mantıklı bir alternatif sebebin varlığında CK artışını değerlendirmek zor olduğundan kreatin kinaz (CK) ölçümü yapılmamalıdır. Eğer CK seviyeleri başlangıça göre belirgin olarak yükselmişse (>5 x 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 yetersizliği

- 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 ULN) tedaviye başlanılmamalıdır.

Tedavi sırasında

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

Bazı statinlerle tedavi sırasında veya sonrasında çok nadir immün aracılı nekrotizan miyopati (İANM) bildirimleri olmuştur. Klinik açıdan İANM, statin tedavisinin kesilmesine rağmen devam eden kalıcı proksimal kas güçsüzlüğü ve yükselmiş serum kreatin kinaz ile karakterizedir (bkz. Bölüm 4.8).

Eğer semptomlar düzelir 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 şiddetli 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, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, kobisistat içeren tıbbi ürünler) ve gemfibrozil, siklosporin ve danazol ile birlikte kullanımında miyopati ve rabdomiyoliz riski belirgin olarak artar (bkz. Bölüm 4.3). Bu tıbbi ürünlerin kullanımı kontrendikedir.

Aynı zamanda diğer fibratlarla birlikte veya amiodaron, amlodipin, verapamil veya diltiazem ile birlikte yüksek dozda simvastatin kullanımı ile de miyopati ve rabdomiyoliz riski artar (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Statinlerle birlikte fusidik asit kullanıldığında rabdomiyoliz dahil miyopati riski artabilir (bkz. Bölüm 4.5). HoFH'li hastalarda, lomitapidin simvastatin ile eş zamanlı kullanımıyla bu risk artabilir.

Sonuçta CYP3A4 inhibitörleri ile ilgili olarak, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve kobisistat içeren tıbbi ürünler ile birlikte simvastatinin kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Eğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri (EAA'yı yaklaşık olarak 5

katı veya daha fazla artıran ilaçlar) ile tedavi kaçınılmazsa, bu tedavi sırasında simvastatine ara verilmelidir (ve alternatif statin tedavisi düşünülmelidir). Ayrıca simvastatinin bazı diğer, daha az güçlü CYP3A4 inhibitörleri (flukonazol, verapamil, diltiazem) ile birlikte kullanımında da dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Greyfurt suyu ile birlikte simvastatin alımından kaçınılmalıdır.

Simvastatin ile birlikte gemfibrozil kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Artmış miyopati ve rabdomiyoliz riski nedeniyle, simvastatin ile birlikte fenofibrat hariç diğer fibratları kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 10 mg'ı aşmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

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

Simvastatin fusidik asit ile birlikte kullanılmamalıdır. Bu kombinasyonun verildiği hastalarda rabdomiyoliz (ölümcül vakalar dahil) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Fusidik asit tedavisinin zorunlu olduğunun düşünüldüğü hastalarda, fusidik asit tedavisi süresince statin tedavisine ara verilmelidir. Hastalara kaslarda güçsüzlük, ağrı veya hassasiyet semptomlarını hissettikleri anda acilen tıbbi destek almaları gerektiği belirtilmelidir. En son verilen fusidik asit dozundan 7 gün sonra statin tedavisine tekrar başlanabilir. Şiddetli enfeksiyonların tedavisi gibi uzun süreli sistemik fusidik asit kullanımı gerektiren özel durumlarda, simvastatin ile birlikte fusidik asit yalnızca vaka bazında değerlendirilerek ve yakın tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır.

20 mg/gün'den yüksek dozlarda simvastatinin amiodaron, amlodipin, diltiazem veya verapamil ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. HoFH'li hastalarda, lomitapidin günlük 40 mg'dan yüksek simvastatin dozlarıyla eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.5).

Simvastatin (özellikle yüksek dozlarda simvastatin) ile birlikte CYP3A4 üzerinde orta derecede inhibitör etkisi olan diğer ilaçları kullanan hastalarda miyopati riskinde artış olabilir. Simvastatin ile birlikte orta derecede CYP3A4 inhibitörleri (EAA'yı yaklaşık olarak 2-5 kat artıran) kullanılırken simvastatin dozunun ayarlanması gerekebilir. Diltiazem gibi bazı orta derece CYP3A4 inhibitörlerinde tavsiye edilen maksimum simvastatin dozu 20 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2).

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

10 mg ezetimib ile birlikte veya ezetimib olmadan 40 mg/gün simvastatinle LDL-C seviyeleri iyi kontrol altına alınmış kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastaların dahil edildiği bir klinik çalışmada (ortalama takip süresi 3,9 yıl), niasinin (nikotinik asit) lipid değiştirici dozlarının (≥ 1 g/gün) eklenmesiyle kardiyovasküler sonuç açısından fayda artışı olmamıştır. Bu nedenle, 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.

Bununla birlikte bu çalışmada miyopati insidansı, 40 mg simvastatin veya 10/40 mg ezetimib/simvastatin kullanan Çinli hastalarda yaklaşık %0,24'e karşılık, 2.000 mg/40 mg kontrollü salım nikotinik asit/loropirant ile birlikte uygulanan 40 mg simvastatin veya 10/40 mg ezetimib/simvastatin kullanan Çinli hastalarda %1,24 olmuştur. Bu klinik çalışmada değerlendirilen tek Asyalı ırk Çinli olmasına rağmen, miyopati insidansı Çinli hastalarda Çinli olmayan hastalara

göre daha yüksek olduğundan, Asyalı hastalarda simvastatinle birlikte niasinin (nikotinik asit) lipid değıştirci dozlarının (≥ 1 g/gün) kullanılması önerilmez.

Asipimoks yapısal olarak niasin'le ilişkilidir. Asipimoks çalışılmamış olmasına rağmen, kas ile ilişkili toksik etkiler niasin'e benzer olabilir.

Hepatik etkiler

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 yaptırmalıdır. 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, Simvastatin ile yapılan tedavinin kesilmesi tavsiye edilir. ALT, kas aracılığıyla da salınabileceği için, CK (kreatinin kinaz) ile artış gösteren ALT miyopatiyi gösterebilir.

Simvastatin dahil statin kullanan hastalarda pazarlama sonrası ölümcül ve ölümcül olmayan karaciğer yetersizliği seyrek olarak rapor edilmiştir. Simvastatin tedavisi sırasında klinik semptomlarla ve/veya hiperbilirubinemi veya sarılıkla birlikte şiddetli karaciğer hasarı gerçekleşirse, tedavi acilen sonlandırılmalıdır. Alternatif bir etiyoloji belirlenemezse Simvastatin tedavisi tekrar başlatılmamalıdır.

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

Lipid-düşürücü diğer ajanlarla olduğu gibi, simvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glikoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, simvastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. Simvastatin tedavisini takiben serum transaminaz seviyelerinde orta dereceli (ULN'nin 3 katından az) yükselmeler bildirilmiştir. Bu değışimler, simvastatin tedavisinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkmış, çoğunlukla geçici olmuş, beraberinde herhangi bir semptom oluşmamış ve tedavinin durdurulmasını gerektirmemiştir.

Diabetes Mellitus

Bazı bulgular, statinlerin sınıf olarak kan glukozunu artırdığını, bunun da bazı hastalarda ileri dönemde diyabet riskini artırarak, diyabet tedavisi gerektiren hiperglisemiye neden olduğunu ileri sürmektedir. Bu risk, statin tedavisiyle, vasküler riskin azaltılmasıyla aşıldığından, statin tedavisini durdurmak için bir neden oluşturmamaktadır. Risk altındaki hastalar (açlık glukozu 5,6-6,9 mmol/L, VKİ>30 kg/m², yüksek trigliserit, hipertansiyon) klinik ve biyokimyasal değerler açısından ulusal kılavuzlara göre takip edilmelidir.

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.

Pediyatrik popülasyon

Simvastatinin heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan 10-17 yaşları arasında yatan hastalardaki güvenlilik ve etkililiği, 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 etkililiği ve güvenliliği 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:

Bu ilaç Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

Bu ilaç boyar madde olarak Azorubine (E122) ve Sunset sarısı FCF lak (E110) içerir. Alerjik reaksiyonlara neden 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. Bununla birlikte gemfibrozil ile birlikte kullanımında farmakokinetik etkileşim oluşmakta ve simvastatinin plazma seviyelerinde artış meydana gelmektedir (bkz. Bölüm 4.3 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
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri,örn: İtrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromisin Klaritromisin Telitromisin HIV proteaz inhibitörleri (örn.,nelfinavir) Nefazodon Kobisistat Boceprevir Telaprevir Siklosporin Danazol Gemfibrozil	Simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
Diğer fibratlar (fenofibrat hariç)	Simvastatinin günlük kullanımı 10 mg'ı geçmemelidir.
Fusidik asit	Simvastatin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Niasin (nikotinik asit) (≥ 1 g/gün)	Asyalı hastalarda simvastatinle birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Simvastatinin günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir.
Lomitapid	HoFH'li hastalarda, simvastatinin günlük kullanımı 40mg'ı geçmemelidir
Greyfurt suyu	Simvastatin alırken greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

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, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir) boceprevir, telaprevir, nefazodon ve kobisistat içeren tıbbi ürünlerdir.

İtrakonazolla 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, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromisin, klaritromisin, telitromisin gemfibrozil, siklosporin, danazol, nefazodon ve kobisistat içeren tıbbi ürünler ile kombine kullanım kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3). Eğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (EAA'yı yaklaşık olarak 5 katı veya daha fazla artıranlar) tedavisi sonlandırılmıyorsa bu tedavi sırasında simvastatine ara verilmelidir (ve alternatif statin tedavisi düşünülmelidir). Ayrıca simvastatinin bazı diğer daha az güçlü CYP3A4 inhibitörleri (flukonazol, verapamil, diltiazem) ile birlikte kullanımında da dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Flukonazol

Flukonazolün simvastatinle birarada kullanımıyla ilişkili nadir rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir.

Siklosporin

Simvastatin ile siklosporin beraber uygulandığında miyopati/rabdomiyoliz riski artar; bu nedenle siklosporin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Mekanizma tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, siklosporinin HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin EAA'yı artırdığı gösterilmiştir. Simvastatin asit için EAA'daki artışın nedenlerinden biri muhtemelen CYP3A4 ve/veya OATP1B1 inhibisyonudur.

Danazol

Simvastatin ile danazol beraber uygulandığında miyopati/rabdomiyoliz riski artar; bu nedenle danazol ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil muhtemelen glukronidasyon yolağı ve/veya OATP1B1'in inhibisyonu nedeniyle simvastatin asidin EAA'sını 1,9 kat artırır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Gemfibrozil ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Fusidik asit

Statinlerle birlikte sistemik fusidik asit tedavisi alan hastalarda miyopati/rabdomiyoliz riskinde artış olabilir. Bu kombinasyonun birlikte kullanımı her iki etkin maddenin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Bu etkileşimin mekanizması (farmakodinamik, farmakokinetik veya her ikisi nedeniyle) henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonun kullanıldığı hastalarda rabdomiyoliz (ölümcül vakalar dahil) rapor edilmiştir. Fusidik asit tedavisi gerekliyse, fusidik asit tedavisi süresince simvastatin tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 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, eş zamanlı olarak amiodaron alan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg'ı aşmamalıdır.

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Verapamil

40 veya 80 mg simvastatin ile birlikte verapamil alan hastalarda miyopati ve rabdomiyoliz riski artar (bkz. Bölüm 4.4). Bir farmakokinetik çalışmada, simvastatin verapamil ile birlikte uygulandığında muhtemelen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak simvastatin aside maruz kalımda 2,3 kat artış görülmüştür. Bu nedenle verapamil alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'ı geçmemelidir.

Diltiazem

80 mg simvastatin ile birlikte diltiazem uygulanması miyopati ve rabdomiyoliz 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 çalışmada muhtemelen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak simvastatin ile birlikte diltiazem uygulanmasıyla simvastatin aside maruz kalımda 2,7 kat artış görülmüştür. Bu nedenle diltiazem alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'ı geçmemelidir.

Amlodipin

Simvastatin ile birlikte amlodipin tedavisi alan hastalarda miyopati riski artmıştır. Yapılan bir farmakokinetik çalışmada, simvastatin ile birlikte amlodipin uygulanmasıyla simvastatin aside maruz kalımda 1,6 kat artış görülmüştür. Bu nedenle amlodipin alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'ı geçmemelidir.

Lomitapid

Lomitapidin simvastatin ile eş zamanlı uygulanmasıyla miyopati ve rabdomiyoliz riski artabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Bu nedenle, HoFH'li hastalardan simvastatini lomitapid ile eş zamanlı alanlarda günlük simvastatin dozu 40 mg'ı kesinlikle geçmemelidir.

CYP3A4 Orta dereceli inhibitörleri

Simvastatinle birlikte verilen orta dereceli inhibitör etkiye sahip CYP3A4'ler özellikle daha yüksek simvastatin dozlarında artmış miyopati riski taşıyabilir; doz ayarlaması gerekebilir.

OATP1B1 taşıyıcı proteini inhibitörleri

Simvastatin asit, OATP1B1 taşıyıcı proteininin sübstratıdır. OATP1B1 taşıyıcı proteini inhibitörü ilaçların birlikte uygulanması simvastatin asit plazma konsantrasyonlarının ve miyopati riskinin artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Niasin (Nikotinik asid)

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

Greyfurt suyu

Greyfurt suyu sitokrom P4503A4'ü inhibe eder. Fazla miktarda 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

Böbrek yetersizliği olan hastalarda kolşisin ile simvastatinin birlikte uygulanması sırasında miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Bu grup hastalarda kolşisin ile simvastatinin birlikte uygulanması sırasında yakın tıbbi takip önerilir.

Rifampisin

Rifampisin güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olduğundan, uzun süreli rifampisin tedavisi (örn., tüberküloz tedavisi) alan hastalarda simvastatin etkililiğinde azalma görülebilir. Sağlıklı gönüllülerle

yürütölen bir farmakokinetik çalışmada, simvastatin asidinin plazma konsantrasyonu (EAA). eş zamanlı rifampisin uygulanmasıyla %93 oranında azalmıştır.

Simvastatinin diğeri ilaçların farmakokinetiğine olan etkileri

Simvastatinin sitokrom P4503A4 üzerinde inhibe edici etkisi yoktur. Bu nedenle simvastatinin sitokrom P4503A4 ile metabolize olan maddelerin plazma konsantrasyonunu etkilemesi beklenmez.

Oral antikoagölanlar

Biri sağılıklı gönüllülerde, diğeri hiperkolesterolemik hastalarda yapılan iki klinik çalışmada, 20-40 mg/kg/gün simvastatin, kumarin türevi antikoagölanların etkisini orta derecede güçlendirmiştir. Uluslararası Normalize Oran (INR) olarak rapor edilen protrombin zamanı, gönüllülerde başlangıçta 1,7'den 1,8'e 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 değışiklik olmadığından emin olunmalıdır. Stabil bir protrombin zamanı elde edildiğinde, kumarin alan hastalar için genelde uygulanan aralıklarla protrombin zamanı ölçümü yapılabilir. Eğeri simvastatin dozu değıştirilir veya sona erdirilirse aynı prosedür tekrarlanmalıdır. Antikoagölan kullanmayan hastalarda simvastatin tedavisi kanama veya protrombin zamanındaki değışikliklerle ilişkilendirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir lipid bozukluğundan dolayı LİPVAKOL kullanmak durumunda kalan ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir. Gebe kalmaya çalışan kadınlarda LİPVAKOL tedavisinin sonlandırılması düşünölmelidir. Eğeri gebelik meydana gelmişse LİPVAKOL tedavisi hemen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

LİPVAKOL gebelikte kontrendikedir.

Gebe kadınlarda güvenlik 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 gebeliğinin ilk trimesterinde maruz kalan ve 200 gebeliğinin prospektif olarak izlendiğeri bir analizde, konjenital anomalilerin insidansı genel popölasyondaki insidansla kıyaslanabilir bulunmuştur. Analizdeki gebelik sayısı, toplumdaki insidansa göre konjenital anomalilerde 2,5 kat veya daha fazla artışı dışlamak için istatistiksel olarak yeterliydi.

Simvastatin veya yapısal olarak çok benzer başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörünü alan hastalardan doğan bebeklerde konjenital anomali insidansının genel popölasyonda gözlenenden farklı olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamasına karşın, annenin simvastatin ile tedavisi kolesterol biyosentezinin bir öncölü olan mevalonatın fetal düzeylerini azaltabilir. Ateroskleroz kronik bir süreçtir ve gebelik döneminde lipid düşürücü tıbbi ürünlerin olağın şekilde bırakılması, primer hiperkolesterolemiyle ilişkili uzun vadedeki risk üzerinde çok az etki yaratır.

Bu nedenlerle, simvastatin gebe, gebe kalmaya çalışan veya gebe olduğundan kuşkulanılan

kadınlarda kullanılmamalıdır. Simvastatin tedavisine gebelik süresince veya kadının gebe olmadığı belirleninceye kadar ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde veri bulunmamaktadır. Simvastatinin insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin hiçbir klinik çalışma verisi mevcut değildir. Simvastatinin erkek ve dişi sıçanların fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Simvastatin'in 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 sırasıyla 20.536 ve 4.444 hastada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). HPS için miyalji, serum transaminazlarındaki ve CK'daki artışlar gibi yalnızca şiddetli 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/gün simvastatin (n=10.269) veya plasebo (n=10.267) ile tedavi edilen hastalarda, simvastatin 40 mg ve plasebo ile tedavi edilen hastaların güvenlik 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

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit/sarılık
Çok seyrek: Ölümcül ve ölümcül olmayan karaciğer yetersizliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü, prurit, alopesi

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Miyopati*(miyozit dahil), akut böbrek yetersizliğinin eşlik ettiği veya etmediği rabdomyoliz (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 ve %0,02) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Bilinmiyor: Tendinopati, bazen yırtık komplikasyonu, immün-aracılı nekrotizan miyopati (İANM)**

** Bazı statinlerle tedavi sırasında veya sonrasında çok nadir immün aracılı nekrotizan miyopati (İANM) bildirimleri olmuştur. Klinik açıdan İANM şunlarla karakterizedir: statin tedavisinin kesilmesine rağmen devam eden kalıcı proksimal kas güçsüzlüğü ve yüksek serum kreatin kinaz; belirgin enflamasyon olmaksızın nekrotizan miyopatiyi gösteren kas biyopsisi; immün supresif ajanlarla iyileşme (bkz. Bölüm 4.4).

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Asteni

Nadir olarak aşağıda belirtilen vakaları içeren aşırı duyarlılık sendromu gözlenmiştir: anjiyoödem, lupus-benzeri sendrom, romatizmal polimiyalji, dermatomyozit, vaskülit, trombositopeni, eozonofili, ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) 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).

Simvastatin dahil statinlerle HbA1c ve açlık serum glukoz seviyelerinde artış bildirilmiştir.

Simvastatin dahil statin kullanımıyla ilişkili pazarlama sonrası seyrek olarak kognitif bozukluk (örn. hafıza kaybı, unutkanlık, amnezi, hafıza bozukluğu, konfüzyon) bildirilmiştir. Bunlar genellikle şiddetli olmayan, statin kullanımı bırakıldığında geri dönüşlü olan, semptomların başlangıcı (bir gün ila bir yıl) ve sonlanması (ortalama 3 hafta) değişkenlik gösteren durumlardır.

Bazı statinlerle aşağıdaki istenmeyen olaylar bildirilmiştir:

-Uykusuzluk ve kâbusları içeren uyku bozuklukları

-Seksüel fonksiyon bozukluğu

-Diabetes mellitus: Sıklık risk faktörlerinin varlığına ya da yokluğuna bağlıdır (açlık kan glukozu $\geq 5,6$ mmol/L, VKİ > 30 kg/m², yüksek trigliseridler, hipertansiyon geçmişi).

Pediyatrik popülasyon

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 grub: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri

ATC kodu: C10AA01

Etki mekanizması

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.

Simvastatin'in hem normal hem de yükselmiş LDL-C konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir. LDL çok düşük dansiteli protein (VLDL-L)' den oluşur ve öncelikli olarak yüksek afiniteli LDL reseptörleri tarafından katabolize edilir. Simvastatin'in LDL düşürücü etkisi 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'ini düşürür. Bu değişiklikler sonucunda total/ HDL-C oranı ve LDL-C/ HDL-C

oranı azalır.

Klinik etkililik ve güvenlik

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 1.328 (%12,9), plasebo verilen hastalarda 1.507 (%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 Mİ 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. Bununla birlikte 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 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 mmol/L) olan 4.444 hastada tayin edilmiştir. Bu çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada anjina veya önceden miyokard infarktüsü (Mİ) 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 doğrulanan, sessiz ölümcül olmayan Mİ) 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 Mİ, koroner revaskülarizasyon prosedürü, ölümcül olan veya olmayan inme ya da periferik revaskülarizasyon prosedürü) üzerindeki etkisini miyokard infarktüsü öyküsü olan 12.064 hastada Simvastatin 20 mg'a göre değerlendirmiştir. İki grup arasında MVO'ların insidansı bakımından anlamlı fark yoktu: Simvastatin 20 mg (n = 1.553; %25,7) ve Simvastatin 80 mg (n = 1.477; %24,5); RR 0,94, %95 GA: 0,88 -1,01. Çalışma süresince iki grup arasında LDL-C bakımından mutlak fark $0,35 \pm 0,01$ mmol/L'ydı. Miyopati insidansının simvastatin 80 mg alan hastalarda yaklaşık %1 ve 20 mg alan hastalarda %0,02 olması dışında, güvenlik profilleri iki tedavi grubunda benzerdi. Bu miyopati olgularının yaklaşık yarısı tedavinin ilk yılında görülmüştür. Tedavinin sonraki her bir yılında miyopati insidansı yaklaşık %0,1'di.

Primer hiperkolesterolemi ve kombine hiperlipidemi

Hiperkolesterolemili hastalarda günde 10, 20, 40 ve 80 mg/gün dozundaki simvastatinin etkililik ve güvenliğini 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.

Pediyatrik popülasyon

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 dozu (günde bir kez akşamları) ilk 8 haftada 10 mg, ikinci 8 haftada 20 mg ve sonraki haftalarda 40 mg'dı. 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 sonuçları, ana çalışmada gözlenenlerle benzer bulunmuştur.

24 hafta tedaviden sonra, ulaşılan ortalama LDL-C değeri simvastatin 40 mg grubunda 124,9 mg/dL (aralık: 64-289 mg/dL) iken plasebo grubunda 207,8 mg/dL'ydı (aralık: 128-334 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: başlangıça 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 Simvastatin'in kardiyovasküler olaylara faydası bilinmemektedir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Simvastatin, güçlü bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan β -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'ten 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. Feçesle atılan miktar safrayla atılan emilimi gerçekleşmiş ilaç maddelerini ve emilimi gerçekleşmemiş ilaç maddelerini kapsamaktadır. 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.

Simvastatin asit taşıyıcı OATP1B1 tarafından hepatositlere aktif olarak alınır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

SLCO1B1 polimorfizmi

SLCO1B1 geni c.521T>C alleli taşıyıcılarında OATP1B1 aktivitesi daha düşüktür. Ana aktif metabolit olan simvastatin asitin ortalama maruziyeti (EAA), en yaygın genotipe (TT) sahip hastalardakine oranla C allelinin heterozigot taşıyıcılarında (CT) %120'yken homozigot (CC) taşıyıcılarında %221'dir. C allelinin Avrupalı'larda frekansı %18'dir. SLCO1B1 polimorfizmi olan hastalarda artmış simvastatin asidi maruziyeti risk vardır, bu da rabdomiyoliz riskinin artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Farmakodinamik, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogeniteyi 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 fertilite, üreme fonksiyonu veya yenidoğan gelişimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

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, Hidroksipropil selüloz, Azorubine (E122), Sarı demir oksit, Sunset sarısı FCF lak (E110), İndigo karmin lak

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC-Al blister

Kutuda 14 ya da 28 film kaplı tablet halinde.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.

Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14

34768 Ümraniye / İstanbul

Tel: (0216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

182/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.06.1997

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ