

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PROTECTA
10 mg, 20 mg
filmom obložena tableta
simvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PROTECTA 10 mg filmom obložene tablete:
jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg simvastatina.

PROTECTA 20 mg filmom obložene tablete:
jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg simvastatina.

Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

PROTECTA 10 mg filmom obložene tablete: ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete boje breskve s urezanim znakom „10“ na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj strani.

PROTECTA 20 mg filmom obložene tablete: ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete žućkastosmeđe boje, s urezanim znakom „20“ na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Razdjelna crta nema namjenu podjele tableta na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Za liječenje primarne hiperholesterolemije ili miješane dislipidemije, kao dodatak dijeti u bolesnika koji nisu dobro kontrolisani odgovarajućom prehranom i drugim nefarmakološkim mjerama liječenja (npr. tjelovježba, smanjenje tjelesne težine).

Za liječenje homozigotne obiteljske hiperholesterolemije kao dodatak dijeti i drugim postupcima za snižavanje lipida (npr. LDL aferezi) ili kad takvi oblici liječenja nisu prikladni.

Kardiovaskularna prevencija

Za smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s vidljivom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili dijabetesom melitusom, bez obzira na to imaju li normalne ili povišene vrijednosti holesterola, kao dopuna mjerama za smanjenje drugih rizičnih faktora i drugoj kardioprotektivnoj terapiji (vidjeti poglavlje 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Simvastatin se uzima peroralno, kao jednokratna večernja doza u dozi od 5 do 80 mg.

Doza se po potrebi može prilagođavati u razmacima ne kraćim od četiri sedmice do najviše dopuštene jednokratne dnevne doze od 80 mg navečer. Doza od 80 mg preporučuje se samo u bolesnika s teškom hiperholesterolemijom i visokim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija u kojih terapijski cilj nije postignut nižim dozama i kad je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1).

Hiperholesterolemija

Bolesnik treba biti na standardnoj prehrani za sniženje holesterola i mora s njom nastaviti tokom liječenja simvastatinom. Uobičajena početna dnevna doza je jednokratna večernja doza od 10 do 20 mg.

U bolesnika u kojih je potrebno veće sniženje LDL holesterola (više od 45%) početna dnevna doza može biti jednokratna večernja doza od 20 do 40 mg. Pokaže li se potrebnim, doziranje treba prilagoditi kako je navedeno.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Na temelju rezultata kontrolisanog kliničkog ispitivanja preporučena početna dnevna doza lijeka PROTECTA je 40 mg primijenjena navečer. U ovih bolesnika simvastatin treba primijeniti kao dodatak drugim mjerama za snižavanje lipida (npr. LDL-afereza) ili ako takve mjere nisu dostupne.

Kardiovaskularna prevencija

U bolesnika s visokim rizikom od razvoja koronarne bolesti srca (CHD, s hiperlipidemijom ili bez nje) uobičajena dnevna doza simvastatina je jednokratna večernja doza od 20 do 40 mg. Istovremeno s liječenjem može se započeti s odgovarajućom prehranom i tjelovježbom. Pokaže li se potrebnim, doziranje treba prilagoditi kako je već navedeno.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Simvastatin je učinkovit kad je primijenjen sam ili u kombinaciji s hipolipemicima iz skupine sekvestranata žučnih kiselina. Lijek treba uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon primjene sekvestranata žučnih kiselina.

U bolesnika koji uz simvastatin istovremeno uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (vidjeti poglavlje 4.3) ili fenofibrata, doza simvastatina ne smije prelaziti 10 mg na dan. U bolesnika koji uz simvastatin istovremeno uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil ili diltiazem, dnevna doza lijeka PROTECTA ne smije prelaziti 20 mg na dan (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s umjereno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) primjenu doza viših od 10 mg/dan treba pažljivo razmotriti i ako su nužne primijeniti uz oprez.

Primjena u starijih osoba

Nije potrebno prilagođavati dozu.

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

U djece i adolescenata (dječaci u stadiju II ili viši stupanj prema Tannerovoj skali seksualnog sazrijevanja, djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana, u dobi od 10 do 17 godina) s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajena preporučena početna doza lijeka je 10 mg jedanput na dan, navečer. Prije početka liječenja simvastatinom djeca i adolescenti trebaju biti na dijetnom režimu prehrane za snižavanje vrijednosti holesterola; s takvom prehranom treba nastaviti i tokom liječenja simvastatinom.

Preporučeni raspon doza iznosi od 10 do 40 mg na dan, najviša preporučena doza je 40 mg na dan. Doze treba prilagoditi bolesniku prema preporučenom cilju liječenja, a u skladu s preporukama za liječenje pedijatrijskih bolesnika (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1). Doze se trebaju prilagođavati u razmacima od 4 sedmice ili više.

Podaci o primjeni lijeka PROTECTA u djece predpubertetske dobi su ograničeni.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na simvastatin ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka
- aktivna bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza
- trudnoća i dojenje (vidjeti poglavlje 4.6)
- istovremena primjena s potentnim inhibitorima CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC za približno 5 puta ili više) (npr. itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV-proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5).
- istovremena primjena s gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (vidjeti poglavlja 4.4. i 4.5).
- Istodobna primjena lomitapida s dozama lijeka Lipex > 40 mg u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Miopatija/Rabdomioliza

Simvastatin kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, ponekad može izazvati miopatiju koja se očituje kao bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima te porastom kreatin kinaze (CK) više od 10 puta od gornje granice normale. Katkad se miopatija može razviti u rabdomiolizu s akutnim zatajenjem bubrega ili bez akutnog zatajenja bubrega kao posljedica mioglobinurije, a rijetko su bili zabilježeni i smrtni ishodi. Rizik od razvoja miopatije raste s povišenjem inhibitorne aktivnosti HMG-CoA u plazmi.

Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od nastanka miopatije/rabdomiolize je ovisan o dozi. Prema bazi podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima je 41 413 bolesnika liječeno simvastatinom, u njih 24 747 (približno 60%) uključenih u ispitivanje sa srednjim razdobljem praćenja od najmanje 4 godine, incidencija miopatije bila je približno 0,03%, 0,08% odnosno 0,61% pri dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima bolesnici su bili pozorno praćeni i nisu uzimali neke od lijekova za koje se zna da stupaju u interakcije sa simvastatinom.

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici s infarktom miokarda u istoriji bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 80 mg na dan (prosječno trajanje praćenja: 6,7 godina), incidencija miopatije bila je približno 1,0% naspram 0,02% u bolesnika koji su uzimali 20 mg na dan. Približno u polovici tih slučajeva miopatija je nastala tokom prve godine liječenja. Učestalost miopatije tokom svake sljedeće godine liječenja iznosila je približno 0,1% (vidjeti poglavlja 4.8 i 5.1).

Rizik od razvoja miopatije veći je u bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg u usporedbi s drugim statinskim lijekovima sa sličnim efektom na sniženje LDL holesterola. Stoga se doza simvastatina od 80 mg smije primjenjivati samo u bolesnika s teškom hiperholesterolemijom i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija u kojih terapijski cilj nije postignut nižim dozama i kada je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika. U bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg, a trebaju uzimati i lijek koji ulazi u interakcije sa simvastatinom treba primijeniti nižu dozu simvastatina ili neku drugu statinsku terapiju s manjom mogućnošću interakcija (vidjeti niže, Mjere za smanjenje rizika od miopatije zbog interakcija lijekova i poglavlja 4.2, 4.3, i 4.5).

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) u kojem su bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidencija miopatije iznosila je približno 0,05% u bolesnika koji nisu Kinezi (n=7367) u usporedbi sa 0,24 u kineskih bolesnika (n=5468). Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez kod propisivanja simvastatina bolesnicima azijskog porijekla te se treba uvesti najniža potrebna doza.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija transportnih proteina OATP u jetri može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povisiti rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može se javiti kao posljedica inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili u bolesnika s genotipom SLCO1B1 c.521T>C.

Bolesnici koji nose alel gena SLCO1B1 (c.521T>C) koji kodira manje aktivni protein OATP1B1 imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povišen rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezan s visokom dozom (80 mg) simvastatina iznosi oko 1% općenito, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata ispitivanja SEARCH, homozigotni nositelji alela C (koji se još zovu CC) liječeni dozom od 80 mg imaju 15% rizik od miopatije unutar jedne godine, dok je taj rizik za heterozigotne nositelje alela C (CT) 1,5%. Taj je rizik 0,3% u bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT) (vidjeti dio 5.2). Kad je dostupna, genotipizaciju za utvrđivanje prisutnosti alela C treba razmotriti kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg pojedinim bolesnicima, a visoke doze izbjegavati u onih u kojih se pronade da nose genotip CC. Međutim, odsutnost ovog gena nakon genotipizacije ne isključuje miopatiju koja i dalje može nastati. U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) u kojem su bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidencija miopatije iznosila je približno 0,05% u bolesnika koji nisu Kinezi (n=7367) u usporedbi sa 0,24 u kineskih bolesnika (n=5468). Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez kod propisivanja simvastatina bolesnicima azijskog porijekla te se treba uvesti najniža potrebna doza.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija transportnih proteina OATP u jetri može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povisiti rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može se javiti kao posljedica inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili u bolesnika s genotipom SLCO1B1 c.521T>C. Bolesnici koji nose alel gena SLCO1B1 (c.521T>C) koji kodira manje aktivni protein OATP1B1 imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povišen rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezane s visokom dozom (80 mg) simvastatina iznosi oko 1% općenito, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata ispitivanja SEARCH, homozigotni nositelji alela C (koji se još zovu CC) liječeni dozom od 80 mg imaju 15% rizik od miopatije unutar jedne godine, dok je taj rizik za heterozigotne nositelje alela C (CT) 1,5%. Taj je rizik 0,3% u bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT) (vidjeti dio 5.2). Kad je dostupna, genotipizaciju za utvrđivanje prisutnosti alela C treba razmotriti kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg pojedinim bolesnicima, a visoke doze izbjegavati u onih u kojih se pronađe da nose genotip CC. Međutim, odsutnost ovog gena nakon genotipizacije ne isključuje miopatiju koja i dalje može nastati

Mjerenje kreatin kinaze

Mjerenje kreatin kinaze (CK) ne smije se provoditi nakon većeg napora ili u prisutnosti drugog mogućeg uzroka njezina povećanja, jer to može otežati tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ukoliko su izmjerene početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje treba ponoviti nakon 5 do 7 dana radi potvrde nalaza.

Prije početka liječenja

Svi bolesnici koji započinju liječenje simvastatinom ili u kojih se povećava doza simvastatina moraju biti upozoreni na rizik od razvoja miopatije te ih treba uputiti da odmah prijave nerazjašnjenu bol, osjetljivosti (na dodir) ili slabost u mišićima.

Potreban je oprez u bolesnika s predisponirajućim faktorima za razvoj rabdomiolize. Da bi se utvrdile referentne početne vrijednosti, kreatin kinazu treba izmjeriti prije početka liječenja, i to u sljedećim slučajevima:

- u starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina)
- u žena
- u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega
- u bolesnika s nekontroliranim hipotiroidizmom
- u bolesnika s ličnom ili porodičnom anamnezom nasljednih mišićnih poremećaja
- u bolesnika u kojih je prethodno uzimanje statina ili fibrata imalo toksične efekte na mišiće
- u bolesnika koji prekomjerno konzumiraju alkohol.

U tim slučajevima treba razmotriti rizik prema mogućoj koristi liječenja, a preporučuje i klinički nadzor bolesnika. Ako je bolesnik u vrijeme liječenja fibratom ili statinom imao mišićne tegobe, liječenje treba kojim lijekom iz iste skupine treba započeti uz oprez. Liječenje se ne smije započeti ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normale).

U vrijeme liječenja

Ukoliko se kod bolesnika koji uzimaju statine javi bol, slabost ili grčevi u mišićima, treba im izmjeriti vrijednosti kreatin kinaze. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normale), a nisu bile određivane nakon većeg napora, liječenje treba prekinuti. Ako su simptomi u mišićima ozbiljni i javljaju se svakog dana, može se razmotriti prekid liječenja čak i kada su vrijednosti kreatin kinaze niže od 5 puta iznad gornje granice normale. Liječenje treba prekinuti ako iz bilo kojeg razloga postoji sumnja na miopatiju.

Povuku li se simptomi, a vrijednosti kreatin kinaze vrata na normalne, treba razmotriti ponovno uvođenje statina ili uvođenje kojeg drugog statina i to uz najniže doze i strogi nadzor.

Veća učestalost miopatije prijavljena je u bolesnika titriranih na dozu od 80 mg (vidjeti poglavlje 5.1). Preporučuje se periodično mjeriti vrijednosti kreatin kinaze, jer to može pridonijeti prepoznavanju subkliničkih slučajeva miopatije. Međutim, to ne znači da će se na taj način spriječiti miopatija.

Liječenje simvastatinom treba privremeno prekinuti nekoliko dana prije predviđenog većeg hirurškog zahvata ili u slučaju bilo kojeg akutnog stanja ili hirurškog zahvata.

Mjere za smanjenje rizika od miopatije zbog interakcija lijekova (također vidjeti poglavlje 4.5).

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize značajno se povećava istovremenom primjenom simvastatina i potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon) kao i istovremenom primjenom s gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Primjena tih lijekova je kontraindicirana (vidjeti poglavlje 4.3).

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize također se povećava ako se simvastatin u određenim dozama istovremeno primjenjuje s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.5). Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan i kod istovremene primjene fusidatne kiseline i statina (vidjeti poglavlje 4.5).

Posljedično, istovremena primjena simvastatina s inhibitorima CYP3A4 itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom je kontraindicirana (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5). Ako je liječenje jakim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, terapija simvastatinom mora se prekinuti tokom liječenja (i razmotriti primjena drugog statina).

Nadalje, potreban je oprez i kod kombinirane primjene simvastatina s nekim drugim, manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.5). Treba izbjegavati istovremeno uzimanje simvastatina i soka od grejpa.

Primjena simvastatina s gemfibrozilom je kontraindicirana (vidjeti poglavlje 4.3). Zbog povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize, dnevna doza simvastatina ne smije biti veća od 10 mg u bolesnika koji simvastatin uzimaju s drugim fibratima, osim fenofibratom (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.5).

Potreban je oprez kad se fenofibrat propisuje sa simvastatinom, jer ta dva lijeka mogu prouzročiti miopatiju i kad se daju zasebno.

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

Treba izbjegavati kombiniranu primjenu simvastatina u dozama većima od 20 mg na dan s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.5).

Bolesnici koji istovremeno sa simvastatinom uzimaju druge lijekove koji su umjereni inhibitori CYP3A4, posebno kad se radi o višim dozama simvastatina, mogu imati povišeni rizik od razvoja miopatije. Kad se simvastatin primjenjuje istovremeno s umjerenim CYP3A4 inhibitorom (lijekovi koji povećavaju AUC približno 2 do 5 puta), možda će biti potrebna prilagodba doze simvastatina. Za određene umjerene CYP3A4 inhibitore npr. diltiazem, preporučuje se maksimalna doza od 20 mg simvastatina (vidjeti poglavlje 4.2).

U rijetkim je slučajevima miopatija/rabdomioliza povezana s istovremenom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan), jer svaki od tih lijekova može prouzročiti miopatiju i kad se daje zasebno.

Ljekari koji razmišljaju o primjeni kombinirane terapije simvastatinom i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) ili lijekova koji sadrže niacin trebaju pažljivo procijeniti moguću korist od liječenja u odnosu na rizike i pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma u bolesnika, kao što su bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima, posebno tokom prvih mjeseci liječenja i nakon povećanja doze nekog od tih lijekova.

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

Vrlo rijetko su prijavljeni izvještaji o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tokom ili nakon liječenja statinima, uključujući simvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim nivoima kreatin kinaze koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

Efekti na jetru

Trajno povišenje (do više od 3 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) serumskih transaminaza zabilježeno je tokom kliničkih ispitivanja u nekoliko odraslih bolesnika koji su uzimali simvastatin. Nakon privremenog ili potpunog prekida primjene simvastatina vrijednosti serumskih transaminaza postupno su se vratile na one prije početka liječenja.

Prije početka liječenja simvastatinom i kasnije prema kliničkoj procjeni, preporučuje se napraviti pretrage jetrene funkcije. Bolesnici u kojih titrirana doza dostigne 80 mg na dan trebaju napraviti dodatne pretrage prije titriranja, tri mjeseca nakon titriranja na dozu od 80 mg na dan, a nakon toga periodično (npr. svakih pola godine) u prvoj godini liječenja. Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima u kojih se zabilježi porast vrijednosti serumskih transaminaza i u njih treba odmah ponoviti pretrage, a nakon toga ih treba češće ponavljati. Ako vrijednosti transaminaza imaju tendenciju porasta, a posebno budu li trajne i porastu li na tri puta više od gornje granice normalnih vrijednosti liječenje simvastatinom treba prekinuti. Treba imati na umu da ALT može poticati i iz mišića pa stoga povišenje vrijednosti ALT-a i kreatin kinaze može ukazivati na miopatiju (vidjeti gore, Miopatija/rabdomioliza).

U bolesnika koji uzimaju statine uključujući i simvastatin, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja jetre sa ili bez smrtnog ishoda. Ako se tokom liječenja simvastatinom pojavi teško oštećenje jetre s kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija ili žutica, odmah prekinite liječenje. Ukoliko se ne otkrije etiologija nemojte započeti ponovno liječenje simvastatinom.

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

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje lipida tako je i nakon liječenja simvastatinom bilo prijavljeno umjereno povišenje vrijednosti transaminaza u serumu (manje od 3 puta iznad gornje granice normale). Do ovih je promjena dolazilo ubrzo nakon početka liječenja simvastatinom, najčešće su bile prolazne prirode, bez simptoma i zbog njih nije trebalo prekidati liječenje.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija jetrenih OATP transportnih proteina može povećati sistemsku izloženost simvastatina i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija navedenih proteina može se pojaviti kao rezultat inhibicije uslijed interakcije s lijekovima (npr. ciklosporin) ili u bolesnika koji su nositelji SLCO1B1 c.521T>C genotipa.

Bolesnici nositelji SLCO1B1 alela gena (c.521T> C) koji kodira manje aktivan OATP1B1 proteina imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatina i povećan rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezan s visokim dozama (80 mg) simvastatina općenito iznosi oko 1% bez genetičkog testiranja. Temeljem rezultata SEARCH studije, homozigotni nosioci C alela (CC) liječeni s 80 mg imaju rizik od miopatije 15% unutar jedne godine, dok rizik u heterozigotnih nosioca C alela (CT) iznosi 1,5%. U bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT) rizik iznosi 0,3 % (vidjeti dio 5.2). Gdje je to moguće, treba uzeti u obzir genotipiziranje prisutnosti alela C kao dio procjene koristi-rizika prije propisivanja 80 mg simvastatina za pojedinog bolesnika te izbjeći visoke doze u nositelja CC genotipa. Međutim, izostanak ovog gena u genotipizaciji ne isključuje mogućnost nastanka miopatije.

Bolest plućnog intersticija

Pri primjeni nekih statina, uključujući simvastatin, bili su prijavljeni slučajevi bolesti plućnog intersticija, posebno pri dugotrajnom liječenju (vidjeti poglavlje 4.8). Obilježja bolesti mogu biti dispneja, neproduktivan kašalj i pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Posumnja li se na razvoj bolesti plućnog intersticija, liječenje statinom mora se prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki dokazi upućuju na to da statini kao klasa povećavaju glukozu u krvi i u nekih bolesnika, koji su pod povećanim rizikom od budućeg razvoja dijabetes melitusa, mogu izazvati nivo hiperglikemije koju je primjereno liječiti na način kako se liječi dijabetes melitus. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika uz statine nadilazi navedeni rizik koji stoga ne bi trebao biti razlog prekida liječenja statinima. Bolesnici u kojih postoji takav rizik (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase [BMI] >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) trebaju biti pod kliničkim i biokemijskim nadzorom sukladno nacionalnim smjernicama.

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

Sigurnost i djelotvornost primjene simvastatina ispitana je u kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. U ispitivanje su bili uključeni dječaci II ili višeg stepena prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana. Štetni događaji zabilježeni u bolesnika koji su primali simvastatin općenito su bili slični onima u bolesnika koji su primali placebo. **U ovoj populacijskoj skupini nisu ispitivane doze više od 40 mg.** U ovom ograničenom kontrolisanom ispitivanju nije bio utvrđen uticaj na rast ili spolno sazrijevanje adolescenata (dječaka i djevojčica) ili bilo kakav uticaj na trajanje menstrualnog ciklusa u djevojčica (vidjeti poglavlja 4.2, 4.8 i 5.1). Adolescentice treba savjetovati o odgovarajućim metodama kontracepcije u vrijeme liječenja simvastatinom (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.6). U bolesnika mlađih od 18 godina djelotvornost i sigurnost nije ispitivana pri primjeni dužoj od 48 sedmica pa nisu poznati dugoročni efekti na tjelesno, intelektualno i spolno sazrijevanje. Primjena simvastatina nije ispitivana u bolesnika mlađih od 10 godina, u djece u predpubertetskoj dobi i u djevojčica koje nisu imale menarhe.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije s drugim lijekovima koji snižavaju nivo lipida, a koji sami mogu uzrokovati miopatiju.

Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rbdomiolizu, povećan je pri istovremenoj primjeni s fibratima. Nadalje, farmakokinetičke interakcije s gemfibrozilom povećavaju vrijednosti simvastatina u plazmi (vidjeti niže, Farmakokinetičke interakcije i poglavlja 4.3 i 4.4). Nema pokazatelja da je rizik od razvoja miopatije kod istovremene primjene simvastatina i fenofibrata veći od rizika povezanih s primjenom svakog lijeka zasebno. Nema odgovarajućih podataka o farmakokinetici i farmakovigilanciji za ostale fibrate. Rijetki slučajevi miopatije/rbdomiolize povezani su s istovremenom primjenom simvastatina i hipolipemičkih doza niacina u (≥1 mg/dan) (vidjeti poglavlje 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

U tabeli je dan pregled preporuka vezanih za interakcije lijekova kod propisivanja lijeka (više pojedinosti naći ćete u ovom sažetku; vidjeti također poglavlja 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcije lijekova povezane s povećanim rizikom od razvoja miopatije/rbdomiolize

Lijekovi	Preporuke
<i>Potentni inhibitori CYP3A4</i> itakonazol ketokonazol posakonazol	Primjena simvastatina je kontraindicirana.

vorikonazol eritromicin klaritromicin telitromicin inhibitori HIV proteaze boceprevir telaprevir nefazodon ciklosporin danazol gemfibrozil	
Drugi fibrati (osim fenofibrata)	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 10 mg
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg
Fusidatna kiselina	Ne preporučuje se sa simvastatinom.
Sok od grejpa	Treba izbjegavati sok od grejpa tokom liječenja simvastatinom.

Djelovanje drugih lijekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4

Simvastatin je supstrat citokroma P4503A4. Potentni inhibitori citokroma P4503A4 povećavaju rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize tako što povećavaju inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi u vrijeme liječenja simvastatinom. Među ovim inhibitorima su itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV-proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir i nefazodon. Istodobna primjena s itraconazolom dovela je do deseterostrukog povećanja koncentracije simvastatinske kiseline (aktivni beta-hidroksi kiselina metabolit). Telitromicin je povisio koncentraciju simvastatinske kiseline 11 puta.

Zbog toga je kontraindicirana kombinirana primjena s itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom) i nefazodonom, kao i gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (vidjeti dio 4.3). Ako je liječenje jakim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, terapija simvastatinom mora se prekinuti tokom liječenja (i razmotriti primjena drugog statina). Potreban je oprez kod primjene simvastatina u kombinaciji s određenim lijekovima koji su manje potentni inhibitori CYP3A4: flukonazol, verapamil ili diltiazem (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zabilježeni su rijetki slučajevi rabdomiolize povezane s istovremenom primjenom simvastatina i flukonazola (vidjeti poglavlje 4.4.)

Ciklosporin

Rizik od razvoja miopatije/rabdomiolize povećava se istovremenom primjenom ciklosporina i simvastatina; stoga je primjena s ciklosporinom kontraindicirana (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4). Premda taj mehanizam nije potpuno jasan, pokazalo se da ciklosporin povećava AUC inhibitora HMG-CoA reduktaze. Porast AUC-a simvastatinske kiseline je najvjerovatnije, dijelom, posljedica inhibicije CYP3A4.

Danazol

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećava se istovremenom primjenom danazola i simvastatina; stoga je primjena s danazolom kontraindicirana (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline 1,9 puta, najvjerovatnije inhibicijom glukuronidacije (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4). Istovremena primjena s gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdmiolizu, može biti povećan tokom istovremene primjene fusidatne kiseline i statina. Istovremena primjena ove kombinacije može prouzročiti povišene koncentracije oba lijeka u plazmi. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući neke smrtne slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju. Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje simvastatinom se mora prekinuti tokom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti poglavlje 4.4).

Amiodaron

Rizik od miopatije i rabdmiolize povećava se istovremenom primjenom amiodarona i simvastatina (vidjeti poglavlje 4.4). U kliničkom ispitivanju miopatija je zabilježena u 6% bolesnika koji su istovremeno uzimali 80 mg simvastatina i amiodaron. Stoga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istovremeno uzimaju amiodaron ne smije biti viša od 20 mg.

Blokatori kalcijevih kanala

Verapamil

Rizik od razvoja miopatije i rabdmiolize je povećan prilikom istovremene primjene verapamila i simvastatina u dozi od 40 ili 80 mg (vidjeti poglavlje 4.4). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena s verapamilom povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 2,3 puta, dijelom najvjerovatnije zbog inhibicije CYP3A4. Stoga, dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istovremeno uzimaju verapamil ne smije biti viša od 20 mg.

Diltiazem

Rizik od miopatije i rabdmiolize je povećan prilikom istovremene primjene diltiazema i simvastatina u dozi od 80 mg (vidjeti poglavlje 4.4). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena diltiazema povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 2,7 puta, najvjerovatnije zbog inhibicije CYP3A4. Stoga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istovremeno uzimaju diltiazem ne smije biti viša od 20 mg.

Amlodipin

Bolesnici koji istovremeno uzimaju amlodipin i simvastatin povećan je rizik od razvoja miopatije. U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena amlodipina povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 1,6 puta. Stoga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istovremeno uzimaju amlodipin ne smije biti viša od 20 mg.

Lomitapid

Rizik od miopatije i rabdmiolize može biti povećan kod istodobne primjene lomitapida sa simvastatinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Stoga, kod bolesnika s HoFH-om, doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg na dan u bolesnika koji istodobno primaju lijek s lomitapidom.

Umjereni inhibitori CYP3A4

U bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji umjerenom inhibiraju CYP3A4 istovremeno sa simvastatinom, posebno s višim dozama simvastatina, može postojati povećan rizik od razvoja miopatije (vidjeti poglavlje 4.4)

Niacin (nikotinatna kiselina)

Rijetki slučajevi miopatije/rabdmiolize povezani su s istovremenom primjenom simvastatina i niacina (nikotinatne kiseline) u hipolipemičkim dozama (≥ 1 g/dan). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena jednokratne doze nikotinatne kiseline s produženim oslobađanjem u dozi od 2 g i simvastatina u dozi od 20 mg dovela do umjerenog povećanja AUC simvastatina i simvastatinske kiseline te C_{max} simvastatinske kiseline u plazmi.

Sok od grejpa

Sok od grejpa inhibira citokrom P4503A4. Istovremenim uzimanjem simvastatina i velikih količina soka od grejpa (više od 1 litre na dan) koncentracija simvastatinske kiseline povisila se više od 7 puta. Kada se

sok od grejpa uzimao samo ujutro u količini od 240 ml, a simvastatin navečer, koncentracija se povisila 1,9 puta. Stoga se u vrijeme liječenja simvastatinom mora izbjegavati uzimanje soka od grejpa.

Kolhicin

Slučajevi miopatije i rabdomiolize zabilježeni su u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kod istovremene primjene simvastatina i kolhicina. Savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika koji uzimaju ovu kombinaciju.

Rifampicin

Budući da je rifampicin potentni induktor CYP3A4, u bolesnika koji dugoročno uzimaju terapiju rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) može doći do gubitka efikasnosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, područje ispod krivulje koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi (AUC) smanjilo se za 93% kod istovremene primjene s rifampicinom.

Efekat simvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova

Simvastatin ne inhibira citokrom P4503A4, stoga se ne očekuje da će uticati na plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju tim putem.

Oralni antikoagulansi

Tokom dvaju kliničkih ispitivanja, jednog na zdravim dobrovoljcima i drugog na bolesnicima s hiperholesterolemijom, simvastatin je u dozi od 20 do 40 mg na dan umjereno pojačavao djelovanje kumarinskih antikoagulanasa: protrombinsko vrijeme, mjereno kao takozvani International Normalized Ratio (INR), povećalo se od početne vrijednosti 1,7 na 1,8 u zdravih dobrovoljaca odnosno sa 2,6 na 3,4 u bolesnika. Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi povećanog INR-a. U bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja simvastatinom i dovoljno često u ranoj fazi liječenja, kako ne bi došlo do značajnih promjena protrombinskog vremena. Jednom kad se postigne stabilno protrombinsko vrijeme treba ga određivati periodično, u skladu s preporukama za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Isti postupak treba ponoviti u slučaju promjene doze ili prekida liječenja simvastatinom. Liječenje simvastatinom nije bilo povezano s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

PROTECTA je kontraindicirana tokom trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3)

Sigurnost primjene simvastatina u trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolisana klinička ispitivanja sa simvastatinom u trudnica. Rijetko su zabilježene kongenitalne anomalije u djece čije su majke tokom trudnoće uzimale inhibitore HMG-CoA reduktaze. Prospektivnim praćenjem oko 200 trudnica koje su tokom prvog trimestra uzimale simvastatin ili drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost kongenitalnih anomalija bila je slična onoj zabilježenoj u opštoj populaciji. Broj praćenih trudnoća statistički je bio dovoljan da se isključi porast urođenih anomalija od 2,5 puta ili veći u odnosu na njihovu učestalost u opštoj populaciji.

Iako nema dokaza da je učestalost kongenitalnih anomalija u djece kod trudnica koje su primale simvastatin ili drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG-CoA reduktaze različita od one zabilježene u opštoj populaciji, uzimanje lijeka PROTECTA u trudnoći može u fetusa smanjiti količinu mevalonata (prekursor biosinteze holesterola). Ateroskleroza je hronični proces pa bi prekid primjene hipolipemika tokom trudnoće trebao imati slab uticaj na rezultate dugotrajna liječenja primarne hiperholesterolemije. Stoga PROTECTU ne smiju uzimati žene koje su trudne, koje planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Liječenje lijekom PROTECTA mora se prekinuti tokom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti poglavlja 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nema podataka o tome izlučuje li se simvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućih ozbiljnih neželjenh efekata, žene koje uzimaju lijek PROTECTA ne smiju dojiti (vidjeti poglavlje 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima simvastatina na plodnost u ljudi. U istraživanjima na štakorima simvastatin nije imao nikakvog utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Simvastatin ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ipak, prije upravljanja vozilima ili rada sa mašinama mora se voditi računa o tome da je nakon stavljanja lijeka u promet, u vrlo rijetkim slučajevima, bila prijavljena omaglica.

4.8 Neželjeni efekti

Učestalost niže navedenih neželjenih efekata koji su prijavljen tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet procijenjena je na osnovu njihove učestalosti u velikim, dugoročnim placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanja pod nazivom 'Heart Protection Study' (HPS) i 'Scandinavian Simvastatin Survival Study' (4S) koja su obuhvatila 20 536 odnosno 4 444 bolesnika (vidjeti poglavlje 5.1). U HPS ispitivanju od niže navedenih neželjenih efekata prijavljivane su samo ozbiljni neželjeni efekti i mialgija, povišene vrijednosti transaminaza u serumu i kreatin kinaze. U 4S ispitivanju prijavljivane su sve niže navedeni neželjeni efekti. Neželjeni efekti koji su u ovom sažetku svrstani u rijetke u kliničkim ispitivanjima su se javljale s manjom ili sličnom učestalošću kao u skupini koja je primala placebo i oni koji su prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet za koje postoji vjerovatna uzročno posljedična povezanost s primjenom lijeka.

U petogodišnjem HPS ispitivanju u kojem je bilo uključeno 20 536 bolesnika (vidjeti poglavlje 5.1) sigurnost primjene lijeka bila je slična u bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan (n=10 269) i u onih koji su primali placebo (n=10 267). Postotak bolesnika koji je prekinuo liječenje zbog neželjenih efekata također je bio podjednak (4,8% u bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg i 5,1% bolesnika koji su primali placebo). U bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan učestalost miopatije bila je <0,1%. Povišene vrijednosti transaminaza (više od 3 puta iznad gornje granice normale, potvrđene ponovljenom pretragom) zabilježene su u 0,21% (n=21) bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan, za razliku od 0,09% (n=9) bolesnika koji su primali placebo.

Neželjeni efekti su razvrstani prema sljedećoj učestalosti: vrlo često (>1/10), često ($\geq 1/100$ i <1/10), manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Rijetko: anemija.

Psihijatrijski poremećaji:

Vrlo rijetko: nesanicna.

Nepoznato: depresija.

Poremećaji nervnog sistema:

Rijetko: glavobolja, parestezija, omaglica, periferna neuropatija.

Vrlo rijetko: poteškoće s pamćenjem.

Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsta:

Nepoznato: intersticijska bolest pluća (vidjeti poglavlje 4.4).

Poremećaji probavnog sistema:

Rijetko: konstipacija, bol u trbuhu, flatulencija, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči:

Rijetko: hepatitis/žutica.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre sa ili bez smrtnog ishoda.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: osip, pruritus, alopecija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Rijetko: miopatija* (uključujući miozitis), rbdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega (vidjeti poglavlje 4.4), mialgija, grčevi u mišićima.

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

Nepoznato: tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti poglavlje 4.4).

**Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana miopatija (IMNM), autoimuna miopatija. IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom, biopsijom mišića koja pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajne upale; poboljšanje uz primjenu imunosupresiva (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Nepoznato: erekcijska disfunkcija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka:

Rijetko: astenija.

Rijetko je bio zabilježen jasan sindrom preosjetljivosti koji je obuhvaćao neke od sljedećih simptoma: angioedem, sindrom nalik lupusu, reumatičnu polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, ubranu sedimentaciju eritrocita, artritis i artralgiu, urtikariju, osjetljivost na svjetlost (fotosenzitivna reakcija), povišenu tjelesnu temperaturu, crvenilo, dispneju i opštu slabost.

Pretrage:

Rijetko: povišene vrijednosti transaminaza u serumu (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama-glutamil transpeptidaza) (vidjeti poglavlje 4.4 *Efekti na jetru*), povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišene vrijednosti kreatin-kinaze u serumu (vidjeti poglavlje 4.4).

Povišene vrijednosti HbA1c i glukoze natašte prijavljene su sa statinima.

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko je prijavljeno kognitivno oštećenje (npr. gubitak pamćenja, zaboravljivost, amnezija, poteškoće s pamćenjem, konfuzija). Općenito navedene prijave nisu ozbiljne te su reverzibilne po prestanku liječenja statinima uz promjenjivo vrijeme do pojave simptoma (1 dan do nekoliko godina) i prestanak simptoma (medijan od 3 sedmice).

Pri primjeni nekih statina prijavljeni su sljedeće neželjeni efekti:

- poremećaji spavanja, uključujući noćne more
- gubitak pamćenja
- spolna disfunkcija
- dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

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

U jednom ispitivanju u trajanju od 48 sedmice koje je uključivalo djecu i adolescente (dječaci II ili višeg stepena prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana) u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (n=175), sigurnost i podnošljivost u pravilu je bila jednaka u skupini koja je primala simvastatin i u placebo skupini. Dugoročni efekti na tjelesno, intelektualno i spolno sazrijevanje nisu poznati. Raspoloživi podaci koji su dobiveni nakon godine dana liječenja nisu dovoljni (vidjeti poglavlja 4.2, 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Odobreno
ALMBIH
15.1.2021.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno u ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Do danas je opisano samo nekoliko slučajeva predoziranja; najviša primijenjena doza bila je 3,6 g. Svi bolesnici su se oporavili bez posljedica. U slučaju predoziranja nema posebnih mjera liječenja. Treba primijeniti simptomatske i suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISITIKE

5.1 Farmakodinamičke karakterisitike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze.
ATC oznaka: C10AA01.

Nakon oralne primjene simvastatin, koji je inaktivni lakton, u jetri se hidrolizira u odgovarajući aktivni oblik beta-hidroksi kiselinu, koje je potentni inhibitor HMG-CoA reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza). Ovaj enzim katalizira pretvaranje HMG-CoA u mevalonat, rani i najsporiji korak u biosintezi holesterola.

Pokazalo se da simvastatin snižava normalni i povišeni LDL holesterol. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL), a razgrađuje se putem LDL receptora s visokim afinitetom za LDL. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i snižavanje koncentracije VLDL holesterola i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i pojačane razgradnje LDL holesterola. Simvastatin značajno snižava i vrijednosti apolipoproteina B. Osim toga, simvastatin umjereno povisuje koncentraciju HDL kolesterola i snižava koncentraciju triglicerida u plazmi. Posljedica spomenutih promjena su sniženi omjeri ukupni/HDL holesterol i LDL/HDL holesterol.

Visoki rizik od razvoja koronarne bolesti srca ili postojeće koronarne bolesti srca

U 'Heart Protection Study' (HPS) ispitivanju određivana je djelotvornost simvastatina u 20 536 bolesnika (u dobi od 40 do 80 godina), s hiperlipidemijom ili bez nje i s koronarnom bolesti srca, drugim okluzivnim bolestima arterija ili dijabetesom melitusom. U ovom je ispitivanju, u prosječnom trajanju od pet godina, 10 269 bolesnika primalo simvastatin u dozi od 40 mg na dan, a 10 267 bolesnika placebo. Na početku ispitivanja vrijednosti LDL holesterola bile su ispod 116 mg/dl, u 6 793 bolesnika (33%); u 5 063 bolesnika (25%) te su vrijednosti bile između 116 mg/dl i 135 mg/dl, a u 8 680 bolesnika (42%) više od 135 mg/dl.

Liječenje simvastatinom u dozi od 40 mg na dan značajno je, u usporedbi s placebo, smanjilo rizik od ukupne smrtnosti bez obzira na uzrok (1 328 [12,9%] bolesnika na simvastatinu naspram 1507 [14,7%] bolesnika na placebo; $p=0,0003$), i to zbog 18%-tnog smanjenja smrtnosti uzrokovane koronarnim događajem (587 [5,7%] naspram 707 [6,9%]; $p=0,0005$; smanjenje apsolutnog rizika za 1,2%). Smanjenje broja smrti čiji uzrok nije bio povezan s kardiovaskularnim događajima nije bilo statistički značajno. Simvastatin je također smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (zbirni cilj istraživanja obuhvaćao je infarkt miokarda bez fatalnog ishoda ili koronarnu smrt) za 27% ($p<0,0001$). Simvastatin je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući premoštenje koronarnih arterija ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku), kao i potrebu za perifernim i drugim nekoronarnim zahvatima revaskularizacije za 30% ($p<0,0001$) i 16% ($p=0,006$), pojedinačno.

Simvastatin je smanjio i rizik od moždanog udara za 25% ($p<0,0001$), što se može pripisati 30%-tnom smanjenju ishemičnog moždanog udara ($p<0,0001$). Osim toga, simvastatin je u podskupini bolesnika s dijabetesom smanjio rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući i zahvate periferne revaskularizacije (kirurški zahvati ili angioplastika), amputaciju donjih udova ili ulceracije na nogama za 21% ($p=0,0293$). Smanjenje udjela događaja bilo je proporcionalno u svakoj ispitivanoj podskupini

Odobreno
ALMBIH
15.1.2021.

bolesnika, uključujući i one koji nisu imali koronarnu bolest ali su imali cerebrovaskularnu bolest ili bolest perifernih arterija, muškarce i žene, one koji su pri uključivanju u ispitivanje bili stariji ili mlađi od 70 godina, one s hipertenzijom ili bez nje, i napose one koji su pri uključivanju u ispitivanje imali vrijednosti holesterola manje od 3,0 mmol/l.

Efekat simvastatina na ukupan mortalitet ispitan je u kliničkom ispitivanju 'Scandinavian Simvastatin Survival Study' (4S) u 4 444 bolesnika s koronarnom bolesti srca i početnom vrijednosti kolesterola od 212 do 309 mg/dl (5,5 do 8,0 mmol/l). U tom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju su bolesnici s anginom ili s prethodnim infarktom miokarda bili na odgovarajućoj prehrani i uzimali ili simvastatin 20 do 40 mg na dan (n=2 221) ili placebo (n=2 223) tokom medijana od 5,4 godine. Simvastatin je smanjio rizik od smrti za 30% (smanjenje apsolutnog rizika za 3,3%). Rizik od koronarne smrti smanjen je za 42% (smanjenje apsolutnog rizika za 3,5%). Simvastatin je također smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (koronarna smrt s tihim infarktom miokarda bez fatalnog ishoda koji je potvrđen u bolnici) za 34%. Nadalje, simvastatin je značajno smanjio rizik od fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždani udar i prolazni ishemički napad) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina s obzirom na smrtnost uzrokovanu drugim događajima osim kardiovaskularnim.

U kliničkom ispitivanju 'Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine' (SEARCH) procijenjen je efekat liječenja lijekom simvastatin u dozi od 80 mg naspram doze od 20 mg (središnje vrijeme praćenja: 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (MVE; definirani kao koronarna bolest srca sa smrtnim ishodom; infarkt miokarda bez smrtnog ishoda; postupak koronarne revaskularizacije; moždani udar sa ili bez smrtnog ishoda; postupak periferne revaskularizacije) u 12 064 bolesnika s infarktom miokarda u historiji bolesti. Nije bilo značajne razlike u učestalosti MVE između dvije skupine; lijek simvastatin u dozi od 20 mg (n=1 553; 25,7%) naspram lijeka simvastatin u dozi od 80 mg (n=1 477; 24,5%); relativni rizik 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u LDL holesterolu između dvije skupine tokom trajanja ispitivanja iznosila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sigurnost primjene bila je slična u obje terapijske skupine osim što je učestalost miopatije bila približno 1,0% kod bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 80 mg, a samo 0,02% kod bolesnika koji su uzimali dozu od 20 mg. Približno je u polovici tih slučajeva miopatija nastala tokom prve godine liječenja. Miopatija se tokom svake sljedeće godine liječenja javljala učestalošću od približno 0,1%.

Primarna hiperholesterolemija i kombinirana hiperlipidemija

U kliničkim ispitivanjima u kojima su upoređivani djelotvornost i sigurnost simvastatina od 10, 20, 40 i 80 mg na dan u bolesnika s hiperholesterolemijom zabilježeno je prosječno sniženje LDL holesterola za 30, 38, 41 i 47% pojedinačno. U bolesnika s kombiniranom (mješovitom) hiperlipidemijom koji su primali simvastatin u dozama od 40 ili 80 mg, srednje sniženje triglicerida iznosilo je 28 i 33% (placebo: 2%), a prosječni porast HDL holesterola iznosio je 13 i 16% (placebo: 3%), pojedinačno.

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

U dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 175 bolesnika (99 dječaka II ili višeg stepena prema Tanneru i 76 djevojčica koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana) od 10 do 17 godina (prosječna dob 14,1 godina) s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (heFH) nasumce raspoređenih u skupine koje su primale simvastatin ili placebo tokom 24 tjedna (osnovno ispitivanje). Kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su početne vrijednosti LDL holesterola između 160 i 400 mg/dl i uvjet da je u barem jednog roditelja vrijednost LDL holesterola viša od 189 mg/dl. U prvih 8 sedmica doza simvastatina (jedanput na dan, navečer) bila je 10 mg, u idućih 8 sedmica 20 mg, a zatim 40 mg. U produžetku ispitivanja, u trajanju od 24 sedmice, 144 bolesnika su nastavila primati simvastatin u dozi od 40 mg ili placebo.

Simvastatin je značajno snizio vrijednosti LDL holesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi. Rezultati produžetka ispitivanja u 48. sedmici bili su usporedivi s onima iz osnovnog ispitivanja. Nakon 24 sedmice liječenja dostignuta je srednja vrijednost LDL holesterola od 124,9 mg/dl (raspon: 64,0-289,0 mg/dl) u skupini koja je primala 40 mg simvastatina, odnosno 207,8 mg/dl (raspon: 128,0-334,0 mg/dl) u skupini koja je primala placebo.

Nakon 24 sedmice liječenja simvastatinom (uz povišenje doze s 10 mg na 20 mg, pa do 40 mg na dan u razmacima od 8 sedmica), simvastatin je snizio srednju vrijednost LDL holesterola za 36,8% (placebo: povišenje za 1,1% u odnosu na početnu vrijednost), Apo B za 32,4% (placebo: 0,5%) i

Odobreno
ALMBIH
15.1.2021.

triglicerida za 7,9% (placebo 3,2%) i povisio srednju vrijednost HDL holesterola za 8,3% (placebo 3,6%). Nisu poznati dugoročni efekti lijeka simvastatin na smanjenje kardiovaskularnih događaja u djece s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Nije ispitivana sigurnost i djelotvornost primjene doza viših od 40 mg na dan u djece s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Nije utvrđeno smanjuje li dugoročno liječenje simvastatinom u djece mortalitet i morbiditet u odrasloj dobi.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Simvastatin je inaktivni lakton koji se *in vivo* brzo hidrolizira u odgovarajuću beta-hidroksi-kiselinu, potentnog inhibitora HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; hidroksilacija je u ljudskoj plazmi vrlo spora.

Farmakokinetičke karakteristike lijeka ispitivane su u odraslih osoba. Podaci o farmakokinetici lijeka u djece i adolescenata nisu raspoloživi.

Apsorpcija

Simvastatin se u ljudi dobro apsorbira i podložan je snažnom uticaju prvog prolaska kroz jetru. Prolaz kroz jetru ovisi o njezinoj prokrvljenosti. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Bioraspoloživost beta-hidroksi kiseline u krvotoku nakon oralne primjene simvastatina niža je od 5% primijenjene doze. Najviša koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi postiže se približno za 1-2 sata nakon uzimanja simvastatina. Uzimanje hrane nema uticaja na apsorpciju. Istovremeno uzimanje s hranom ne utiče na apsorpciju lijeka.

Farmakokinetika jednokratnih i višekratnih doza simvastatina pokazala je da nema nakupljanja lijeka nakon višekratnoga doziranja.

Raspodjela

Više od 95% simvastatina i njegovog aktivnog metabolita vezano je za bjelančevine plazme.

Metabolizam

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

Izlučivanje

Simvastatin se aktivno unosi u hepatocite preko transportnog proteina OATP1B1.

Nakon peroralne primjene radioaktivnoga simvastatina u ljudi oko 13% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom i oko 60% fecesom, tokom 96 sati. Količina pronađena u fecesu odgovara količini apsorbiranoga lijeka izlučenog putem žuči i neapsorbiranoga lijeka. Poluvrijeme eliminacije metabolita, beta-hidroksi kiseline, nakon intravenske primjene u prosjeku iznosi 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3% intravenski primijenjene doze izlučilo mokraćom u obliku inhibitora.

Posebne skupine bolesnika

Nositelji SLCO1B1 gena c.521T>C alela imaju manju aktivnost OATP1B1. Prosječna izloženost (AUC) glavnog aktivnog metabolita simvastatinske kiseline iznosi 120% u heterozigotnih nositelja (CT) C alela i 221% u homozigotnih nositelja (CC) C alela u odnosu na bolesnike nositelje najčešćeg genotipa (TT). C alel ima učestalost 18% u europskoj populaciji. U bolesnika s SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatina, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti poglavlje 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci dobiveni iz konvencionalnih ispitivanja farmakodinamike, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama ne ukazuju na postojanje posebnih rizika za ljude osim onih koji očekivano proizlaze iz farmakološkog mehanizma. Pri najvišim podnošljivim dozama u štakora i kunića, simvastatin nije izazvao malformacije fetusa i nije utjecao na plodnost, reproduktivnu funkciju ili neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Odobreno
ALMBIH
15.1.2021.

PROTECTA 10 mg tablete:*Tabletna jezgra:*

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Škrob, prethodno geliran
Citratna kiselina
Askorbatna kiselina
Butilhidroksianizol (E320)
Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hidroksipropilceluloza
Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Talk
Željezov oksid, crveni i žuti (E172)

PROTECTA 20 mg tablete:*Tabletna jezgra:*

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Škrob, prethodno geliran
Citratna kiselina
Askorbatna kiselina
Butilhidroksianizol (E320)
Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hidroksipropilceluloza
Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Talk
Željezov oksid, crveni, žuti i crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PROTECTA 10 mg tablete: 28 (1x28) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.
PROTECTA 20 mg tablete: 28 (2x14) ili tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka:

Odobreno
ALMBIH
15.1.2021.

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:
Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PROTECTA10 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1860/15 od 05.04.2016.

PROTECTA20 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1861/15 od 05.04.2016.

**Odobreno
ALMBIH
15.1.2021.**