

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PROTECTA 10 mg filmom obložena tableta

PROTECTA 20 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg simvastatina.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg simvastatina.

Pomoćna(e) supstanca(e) sa poznatim djelovanjem: Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 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

Hiperholesterolemija

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

Za liječenje homozigotne porodične hiperholesterolemije (eng. homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH) kao dodatak dijeti i drugim postupcima za snižavanje lipida (npr. LDLaferezi) ili kada druga terapija nije odgovarajuća za bolesnika.

Kardiovaskularna prevencija

Za smanjenje kardiovaskularnog obolijevanja i smrtnosti kod bolesnika sa izraženim vidljivim ateroskleroznim kardiovaskularnim promjenama ili dijabetesom melitusom, bez obzira na to da li imaju normalne ili povišene vrijednosti holesterola, kao dopuna mjerama za smanjenje drugih faktora rizika i kao dopuna drugoj kardioprotektivnoj terapiji (vidi dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza simvastatina je od 5 mg do 80 mg na dan, koja se daje peroralno kao jednokratna večernja doza. Doze se po potrebi mogu prilagođavati u razmacima ne kraćim od četiri sedmice do najviše dopuštene jednokratne dnevne doze od 80 mg, koja se daje navečer. Doza od 80 mg se preporučuje samo bolesnicima sa teškom hiperholesterolemijom i visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod kojih terapijski cilj nije postignut nižim dozama i kad je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika (vidi dijelove 4.4 i 5.1).

Hiperholesterolemija

Bolesnik treba imati odgovarajuću prehranu za snižavanje holesterola i mora nastaviti sa istim načinom prehrane i za vrijeme liječenja lijekom PROTECTA. Uobičajena početna doza je jednokratna večernja doza od

10 mg do 20 mg na dan. Kod bolesnika kod kojih je potrebno veće sniženje LDL-holesterola (više od 45%) početna doza može biti jednokratna večernja doza od 20 mg do 40 mg na dan. Ukoliko bude potrebno, doziranje se treba prilagoditi kako je naprijed navedeno.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Na osnovu rezultata kontrolisanih kliničkih ispitivanja, preporučena početna dnevna doza lijeka PROTECTA je 40 mg navečer. Kod ovih bolesnika PROTECTA treba primijeniti kao dodatak drugim mjerama za snižavanje lipida (npr. LDL-afereza) ili ako takve mjere nisu dostupne.

Kod bolesnika koji istovremeno sa lijekom PROTECTA uzimaju lomitapid, doza lijeka PROTECTA ne smije biti veća od 40 mg na dan (vidi dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Kardiovaskularna prevencija

Kod bolesnika sa visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca (KBS, sa hiperlipidemijom ili bez nje) uobičajena dnevna doza lijeka PROTECTA je jednokratna večernja doza od 20 mg do 40 mg. Istovremeno sa liječenjem, može se započeti sa odgovarajućom prehranom i vježbama. Ukoliko bude potrebno, doziranje se treba prilagoditi kako je naprijed navedeno.

Istovremena terapija

PROTECTA je efikasan kada se primjenjuje sam ili u kombinaciji sa hipolipemicima iz grupe vezača žučnih kiselina. Lijek se mora uzeti najmanje dva sata prije ili najmanje četiri sata nakon primjene vezača žučnih kiselina.

Kod bolesnika koji uz PROTECTA istovremeno uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (vidi dio 4.3) ili fenofibrata, dnevna doza lijeka PROTECTA ne smije prelaziti 10 mg. Kod bolesnika koji uz PROTECTA istovremeno uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil ili diltiazem ili lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, dnevna doza lijeka PROTECTA ne smije prelaziti 20 mg (vidi dijelove 4.4 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) primjenu doza viših od 10 mg dnevno treba pažljivo razmotriti i ako su neophodne, primijeniti uz odgovarajuću predostrožnost.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Kod djece i adolescenata (dječaci II ili viši stepen prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana, u dobi od 10 do 17 godina), sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajena preporučena početna doza lijeka je 10 mg na dan, primijenjena navečer. Prije početka liječenja simvastatinom djeca i adolescenti trebaju biti na standardnoj prehrani za snižavanje holesterola; sa takvom prehranom treba nastaviti i tokom liječenja simvastatinom.

Preporučeni raspon doza je 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 (vidi dijelove 4.4 i 5.1). Doze se trebaju prilagođavati u razmacima od 4 ili više sedmica.

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

Način primjene

PROTECTA je za oralnu primjenu. PROTECTA se može primjenjivati navečer kao jedna doza.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivna bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza.
- Trudnoća i dojenje (vidi dio 4.6).
- Istovremena primjena sa potentnim inhibitorima CYP3A4 (supstance koje povećavaju AUC približno pet puta ili više) (npr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat) (vidi dijelove 4.4 i 4.5).
- Istovremena primjena sa gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (vidi dijelove 4.4 i 4.5).
- Istovremena primjena lomitapida sa dozama lijeka PROTECTA >40 mg kod bolesnika sa homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (vidi 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, mogu ponekad izazvati miopatiju koja se ispoljava kao bol, osjetljivost ili slabost u mišićima uz porast kreatin kinaze (CK) više od 10 puta od gornje granice normale. Ponekad se miopatija može razviti u rabdomiolizu sa akutnom ili bez akutne insuficijencije bubrega kao posljedice mioglobinurije, a vrlo rijetko su bili zabilježeni smrtni slučajevi. Rizik od miopatije raste sa povećanjem inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi (tj. sa povišenim nivoima simvastatina i

simvastatinske kiseline u plazmi), koje dijelom može biti uzrokovano lijekovima koji ulaze u interakcije i interferiraju sa metabolizmom i/ili putevima prenosa simvastatina (vidi dio 4.5).

Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od pojave miopatije/rabdomiolize zavisi od primijenjene doze simvastatina. Prema bazi podataka iz kliničkog ispitivanja u kojem je lijekom PROTECTA liječeno 41413 bolesnika od kojih je 24747 (približno 60%) uključeno u ispitivanje sa srednjim periodom praćenja od najmanje 4 godine, učestalost miopatije je bila približno 0,03%, 0,08% i 0,61% pri dozama od 20, 40, odnosno 80 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima su bolesnici pažljivo praćeni i nisu primjenjivani neki od lijekova za koje se zna da stupaju u interakcije sa simvastatinom.

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

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

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) u kojem su bolesnici sa visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidenca miopatije je iznosila približno 0,05% kod bolesnika koji nisu Kinezi (n=7367) u poređenju sa 0,24% kod 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 simvastatinskoj kiselinu i povišiti rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija se može javiti kao posljedica inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili kod bolesnika sa 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 kiselinu i povišen rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezan sa visokom dozom (80 mg) simvastatina iznosi oko 1% generalno, bez genetskog testiranja. Na osnovu rezultata ispitivanja SEARCH, homozigotni nosioci alela C (koji se još zovu CC) liječeni dozom od 80 mg imaju 15% rizika od miopatije unutar jedne godine, dok je taj rizik za heterozigotne nosioce alela C (CT) 1,5%. Taj rizik je 0,3% kod bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT) (vidi dio 5.2). Kad je dostupna, genotipizaciju za utvrđivanje prisutnosti alela C treba uzeti u obzir kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg pojedinim bolesnicima, a visoke doze izbjegavati kod onih kod kojih se pronade da nose genotip CC. Međutim, odsutnost ovog gena nakon genotipizacije ne isključuje miopatiju koja i dalje može nastati.

Mjerenje kreatin kinaze

Mjerenje kreatin kinaze ne smije se provoditi nakon napornog vježbanja ili kada je prisutan neki drugi uzrok povećanja kreatin kinaze jer to može otežati tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ako su početne vrijednosti

kreatin kinaze značajno povišene (5 ili više puta iznad gornje granice normale), mjerenje treba ponoviti za 5 do 7 dana radi potvrde nalaza.

Prije početka liječenja

Sve bolesnike koji započinju liječenje simvastatinom i sve bolesnike kod kojih je povišena doza simvastatina treba upozoriti na rizik od pojave miopatije i uputiti ih da odmah prijave nerazjašnjenu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima.

Potrebna je odgovarajuća predostrožnost kod bolesnika sa predisponirajućim faktorima za pojavu rabdomiolize. Da bi se utvrdile referentne početne vrijednosti, kreatin kinazu treba izmjeriti prije početka liječenja, i to u sljedećim slučajevima:

- kod starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina).
- kod žena.
- kod bolesnika sa oštećenjem bubrega.
- kod bolesnika sa hipotiroidizmom koji nisu dobro kontrolisani.
- kod bolesnika sa ličnom anamnezom ili porodičnom anamnezom nasljednih mišićnih poremećaja.
- kod bolesnika sa anamnezom toksičnog efekta statina ili fibrata na mišiće. □ kod bolesnika koji prekomjerno konzumiraju alkohol.

U tim slučajevima treba razmotriti mogući rizik u odnosu na moguću korist od liječenja, a preporučuje se klinički nadzor nad bolesnikom. Ako je bolesnik već za vrijeme liječenja fibratom ili statinom imao poteškoće sa mišićima, u tom slučaju liječenje bilo kojim lijekom iz iste grupe treba započeti uz odgovarajuću predostrožnost. Liječenje se ne smije započeti ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (5 ili više puta iznad gornje granice normale).

Za vrijeme liječenja

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

Tokom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana upornom slabošću proksimalnih mišića te povišenim vrijednostima kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače uprkos prekidu liječenja statinom (vidi dio 4.8).

Ako se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrata na normalu, treba ponovo razmotriti uvođenje statina ili uvođenje nekog drugog statina i to uz najniže doze i strogi nadzor.

Veća učestalost miopatije prijavljena je kod bolesnika titriranih na dozu od 80 mg (vidi dio 5.1). Preporučuje se periodično mjerenje vrijednosti kreatin kinaze, budući da to može biti korisno u prepoznavanju subkliničkih slučajeva miopatije. Međutim, to ne znači da će se na taj način spriječiti miopatija.

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

Mjere za smanjenje rizika od miopatije zbog interakcija lijekova (također vidi dio 4.5)

Rizik od 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, lijekovi koji sadrže kobicistat) kao i istovremenom primjenom sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Primjena tih lijekova je kontraindicirana (vidi dio 4.3).

Rizik od miopatije i rabdomiolize također se povećava ako se simvastatin u višim dozama primjenjuje istovremeno sa amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom (vidi dijelove 4.2 i 4.5). Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati istovremenom primjenom fusidinske kiseline i statina (vidi dio 4.5). Kod bolesnika sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, ovaj rizik može biti povećan kod istovremene primjene lomitapida sa simvastatinom.

Prema tome, kontraindicirana je istovremena primjena simvastatina sa inhibitorima CYP3A4 itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat (vidi dijelove 4.3 i 4.5). Ako je primjena sa snažnijim CYP3A4 inhibitorima (supstance koje povećavaju AUC približno pet puta ili više) neizbježna dok traje terapija simvastatinom, potrebno je prekinuti uzimanje simvastatina (i razmotriti neku drugu statinsku terapiju). Osim toga, potrebna je odgovarajuća predostrožnost i prilikom kombinovanja simvastatina sa nekim drugim, manje snažnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (vidi dijelove 4.2 i 4.5). Treba izbjegavati uzimanje soka od grejpa istovremeno sa simvastatinom.

Primjena simvastatina sa gemfibrozilom je kontraindicirana (vidi dio 4.3). Zbog povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize, dnevna doza simvastatina ne smije biti veća od 10 mg kod bolesnika koji simvastatin uzimaju sa drugim fibratima, osim fenofibratom (vidi dijelove 4.2 i 4.5). Potreban je oprez kad se fenofibrat propisuje sa simvastatinom, jer ta dva lijeka mogu prouzrokovati miopatiju i kad se daju posebno.

Simvastatin se ne smije primjenjivati istovremeno sa fusidinskom kiselinom u obliku za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidinskom kiselinom. Kod bolesnika kod kojih se sistemska primjena fusidinske kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima se mora prekinuti tokom ukupnog trajanja liječenja fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod bolesnika koji su uzimali kombinaciju fusidinske kiseline i statina (vidi dio 4.5). Bolesnicima treba savjetovati da odmah traže medicinski savjet ako primjete bilo kakav simptom mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti. Statinska terapija se ponovo može uključiti sedam dana nakon primjenjene zadnje doze fusidinske kiseline. U posebnim okolnostima, gdje je fusidinsku kiselinu potrebno sistemski primjenjivati duži period (npr. za liječenje teških infekcija), istovremena primjena simvastatina i fusidinske kiseline se treba posebno razmatrati za svaki slučaj i uz pažljiv medicinski nadzor.

Kombinovanu primjenu simvastatina u dozama višim od 20 mg na dan sa amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom treba izbjegavati. Kod bolesnika sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, istovremena primjena simvastatina u dozama višim od 40 mg na dan sa lomitapidom se mora izbjegavati. (Vidi dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Bolesnici koji istovremeno sa simvastatinom uzimaju druge lijekove koji su umjereni inhibitori CYP3A4, osobito kad se radi o višim dozama simvastatina, mogu imati povišeni rizik od razvoja miopatije. Kada se simvastatin istovremeno primjenjuje sa umjerenim inhibitorima CYP3A4 (supstance koje povećavaju AUC približno 2 do 5 puta), prilagođavanje doze simvastatina može biti neophodno. Za određene umjerene

CYP3A4 inhibitore kao što je npr. diltiazem, preporučena je maksimalna doza simvastatina od 20 mg (vidi dio 4.2).

Simvastatin je supstrat efluksnog transportnog proteina rezistencije karcinoma dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP). Istovremena primjena lijekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije; stoga je potrebno razmotriti prilagođavanje doze simvastatina u zavisnosti od doze koja je propisana. Istovremena primjena elbasvira i grazoprevira sa simvastatinom nije bila ispitivana; međutim, **dnevna doza simvastatina kod bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji sadrže elbasvir i grazoprevir ne smije biti veća od 20 mg** (vidi dio 4.5).

U rijetkim slučajevima je miopatija/rabdomioliza bila povezana sa istovremenom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i hipolipemičnim dozama niacina (nikotinske kiseline) (≥ 1 g/dan), jer svaki od tih lijekova može prouzrokovati miopatiju i kad se daje posebno.

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) koje je uključivalo bolesnike sa visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti i dobro kontrolisanim vrijednostima LDL holesterola sa simvastatinom u dozi od 40 mg na dan sa ezetimibom u dozi od 10 mg ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih ishoda kad su se dodavale hipolipemičke doze (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline). Stoga ljekari koji razmišljaju o primjeni kombinovane terapije simvastatinom i hipolipemičnim dozama (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) ili lijekova koji sadrže niacin trebaju pažljivo procijeniti moguću korist od liječenja u odnosu na rizike i pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma kod bolesnika, kao što su bol, osjetljivost ili slabost u mišićima, posebno tokom prvih mjeseci liječenja i nakon povećanja doze nekog od tih lijekova.

Osim toga, u ovom ispitivanju je incidenca miopatije iznosila približno 0,24 % kod kineskih bolesnika na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg u poređenju sa 1,24 % kod kineskih bolesnika na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg primijenjenih istovremeno sa nikotinskom kiselinom/laropirantom sa prilagođenim otpuštanjem u dozi od 2000 mg/40 mg. Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, zbog veće incidence miopatije kod bolesnika kineskog nego kod ne-kineskog porijekla, ne preporučuje se istovremena primjena simvastatina sa hipolipemičkim dozama (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) kod bolesnika azijskog porijekla.

Acipimoks je strukturno sličan niacinu. Iako acipimoks nije ispitivan, rizik od toksičnih efekata na mišiće može biti sličan kao kod niacina.

Efekti na jetru

Značajno, trajno povećanje (više od 3 puta od gornje granice normale) serumskih transaminaza zabilježeno je tokom kliničkih ispitivanja kod nekoliko odraslih bolesnika koji su primali simvastatin. Nakon privremenog ili potpunog prestanka liječenja simvastatinom, vrijednosti transaminaza kod tih bolesnika postepeno su se vratile na vrijednosti prije početka liječenja.

Preporučuje se kod bolesnika napraviti testove funkcije jetre prije početka liječenja i nakon toga kada za to postoji klinička indikacija. Kod bolesnika koji uzimaju dozu od 80 mg na dan preporučuje se napraviti dodatne testove prije titriranja, tri mjeseca nakon titriranja na dozu od 80 mg na dan, a nakon toga povremeno (npr. svakih pola godine) do kraja prve godine liječenja. Posebnu pažnju treba obratiti na bolesnike kod kojih dođe po povećanja vrijednosti transaminaza u serumu i u takvim slučajevima nalaze treba ponoviti odmah, a nakon toga ih treba raditi češće nego kod drugih bolesnika. Ukoliko vrijednosti transaminaza imaju tendenciju porasta, a posebno ukoliko postanu trajne i porastu na vrijednosti tri puta više od gornje granice normale,

treba prekinuti liječenje simvastatinom. Treba imati na umu da ALT može poticati i iz mišića, pa stoga povećanje vrijednosti ALT-a i kreatin kinaze može ukazivati na miopatiju (vidi gore, *Miopatija/rabdomioliza*).

Kod 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 lijekom PROTECTA pojavi teško oštećenje jetre sa kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija ili žutica, odmah prekinite liječenje. Ukoliko se ne otkrije etiologija nemojte ponovo započeti liječenje lijekom PROTECTA.

Lijek treba primjenjivati sa odgovarajućom predostrožnošću kod bolesnika koji uzimaju znatne količine alkohola.

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

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka simvastatin potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Dijabetes melitus

Neki dokazi upućuju na to da statini kao klasa povećavaju vrijednosti glukoze u krvi i kod 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 kod 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 biohemijskim nadzorom u skladu sa nacionalnim smjernicama.

Intersticijska bolest pluća

Prilikom primjene nekih statina, uključujući simvastatin, bili su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebno pri dugotrajnom liječenju (vidi dio 4.8). Obilježja bolesti mogu biti dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i povišena tjelesna temperatura). Ukoliko se posumnja na razvoj intersticijske bolesti pluća kod bolesnika, liječenje statinom se mora prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primjene simvastatina ispitana je u kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod djece u dobi od 10 do 17 godina sa 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. Neželjeni događaji zabilježeni kod bolesnika koji su primali simvastatin općenito su bili slični onim kod bolesnika koji su primali placebo. **U ovoj populacijskoj grupi nisu ispitivane doze više od 40 mg.** U ovom ograničenom kontrolisanom ispitivanju nije utvrđen uticaj na rast ili spolno sazrijevanje adolescenata (dječaka

i djevojčica) ili bilo kakav uticaj na trajanje menstrualnog ciklusa kod djevojčica (vidi dijelove 4.2, 4.8 i 5.1). Adolescentice treba savjetovati o odgovarajućim metodama kontracepcije za vrijeme liječenja simvastatinom (vidi dijelove 4.3 i 4.6). Kod bolesnika mlađih od 18 godina, efikasnost 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 kod bolesnika mlađih od 10 godina, kod djece u predpubertetskoj dobi i kod djevojčica koje nisu imale menarhe.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Više mehanizama može pridonijeti potencijalnim interakcijama sa inhibitorima HMG Co-A reduktaze. Lijekovi ili biljni preparati koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili puteve prenosa (npr. OATP1B) mogu povišiti koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi te mogu dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Provjerite informacije o lijeku za sve lijekove koji se istovremeno primjenjuju kako biste dobili dodatne informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili njihovom potencijalu da mijenjaju enzime ili transportere, te mogućnosti prilagođavanja doze i terapijskog režima.

Ispitivanja interakcija lijekova su provedena samo kod odraslih osoba.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije sa lijekovima za snižavanje lipida koji mogu izazvati miopatiju i kada se prijenjuju samostalno Rizik od miopatije, uključujući i rabdomiolizu, povećava se istovremenom primjenom sa fibratima. Osim toga, farmakokinetičke interakcije sa gemfibrozilom povećavaju nivo simvastatina u plazmi (vidi niže *Farmakokinetičke interakcije* i dijelove 4.3 i 4.4). Nema dokaza da je rizik od miopatije kod istovremene primjene simvastatina i fenofibrata veći od rizika povezanih sa primjenom svakog lijeka samostalno. Nema odgovarajućih podataka o farmakokinetici i farmakovigilanci za ostale fibrate. Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su sa istovremenom primjenom simvastatina i hipolipemičnih doza niacina (≥ 1 g/dan) (vidi dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

U tablici je prikazan pregled preporuka vezanih uz interakcije lijekova kod propisivanja lijeka (više detalja se nalazi u tekstu; također vidi dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcije lijekova povezane sa povećanim rizikom za pojavu miopatije/rabdomiolize

Lijekovi koji stupaju u interakcije	Preporuke za propisivanje lijeka
-------------------------------------	----------------------------------

<i>Snažni inhibitori CYP3A4 npr.,</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin inhibitori HIV proteaze (npr., nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicirana primjena sa simvastatinom
Drugi fibrati (osim fenofibrata)	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 10 mg
Fusidinska kiselina	Ne preporučuje se sa simvastatinom
Niacin (nikotinska kiselina) (11 g/dan)	Ne preporučuje se primjena sa simvastatinom kod bolesnika azijskog porijekla
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg
Lomitapid	Kod bolesnika sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg
Sok od grejpa	Izbjegavati sok od grejpa za vrijeme uzimanja simvastatina

Djelovanje drugih lijekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4

Simvastatin je supstrat citohroma P450 3A4. Potentni inhibitori citohroma P450 3A4 povećavaju rizik od miopatije i rabdomiolize time što povećavaju inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi za vrijeme liječenja simvastatinom. U ove inhibitore se ubrajaju itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat. Istovremena primjena sa itrakonazolom dovela je do više od deseterostrukog povećanja koncentracije simvastatinske kiseline (aktivni metabolit beta-hidroksi kiseline). Telitromicin je povisio koncentraciju simvastatinske kiseline za 11 puta.

Kombinovana primjena sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat je kontraindicirana kao i sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (vidi dio 4.3). Ako je primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (supstance koje povećavaju AUC približno 5 ili više puta) neizbježna dok traje terapija, uzimanje simvastatina se mora prekinuti (i razmotriti primjena druge statinske terapije). Potrebna je odgovarajuća predostrožnost prilikom primjene simvastatina u kombinaciji sa određenim lijekovima koji su manje potentni inhibitori CYP3A4: flukonazol, verapamil ili diltiazem (vidi dijelove 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zabilježeni su rijetki slučajevi rabdomiolize povezane sa istovremenom primjenom simvastatina i flukonazola (vidi dio 4.4).

Ciklosporin

Rizik od miopatije/rabdomiolize povećava se istovremenom primjenom ciklosporina i simvastatina; stoga je primjena sa ciklosporinom kontraindicirana (vidi dijelove 4.3 i 4.4). Iako mehanizam djelovanja ciklosporina nije potpuno jasan, dokazano je da on djeluje na povećanje AUC inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pretpostavka je da je povećanje AUC simvastatinske kiseline dijelom uzrokovano inhibicijom CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik od miopatije i rabdomiolize povećava se istovremenom primjenom danazola i simvastatina; stoga je primjena sa danazolom kontraindicirana (vidi dijelove 4.3 i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline 1,9 puta, vjerovatno zbog inhibicije procesa glukuronidacije i/ili OATP1B1 (vidi dijelove 4.3 i 4.4). Istovremena primjena sa gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidinska kiselina

Rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu može se povećati istovremenom primjenom sistemske fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bila ona farmakokinetička ili farmakodinamička, ili i jedna i druga) je za sada nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod bolesnika koji uzimaju ovu kombinaciju. Istovremena primjena ove kombinacije može prouzrokovati povećane koncentracije u plazmi obje supstance.

Ako je terapija sa sistemskom fusidinskom kiselinom neophodna, statinsku terapiju treba prekinuti sve dok se fusidinska kiselina primjenjuje. **Vidi također dio 4.4.**

Amiodaron

Rizik od miopatije i rabdomiolize povećava se istovremenom primjenom amiodarona i simvastatina (vidi dio 4.4). U kliničkom ispitivanju miopatija je prijavljena kod 6% bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 80 mg i amiodaron. Stoga dnevna doza simvastatina kod bolesnika koji istovremeno uzimaju amiodaron ne smije biti viša od 20 mg.

Blokatori kalcijevih kanala

Verapamil

Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istovremene primjene verapamila i simvastatina u dozi od 40 ili 80 mg (vidi dio 4.4). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena sa verapamilom povećala koncentraciju simvastatinske kiseline 2,3 puta, dijelom najvjerojatnije zbog

inhibicije CYP3A4. Zbog toga dnevna doza simvastatina kod bolesnika koji istovremeno uzimaju verapamil ne smije biti viša od 20 mg.

▮ *Diltiazem*

Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istovremene primjene diltiazema i simvastatina u dozi od 80 mg (vidi dio 4.4). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena diltiazema povećala je koncentraciju simvastatinske kiseline 2,7 puta, najvjerojatnije zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga dnevna doza simvastatina kod bolesnika koji istovremeno uzimaju diltiazem ne bi smjela biti viša od 20 mg.

▮ *Amlodipin*

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

Lomitapid

Rizik od miopatije i rabdomiolize može biti povećan kod istovremene primjene lomitapida sa simvastatinom (vidi dijelove 4.3 i 4.4). Stoga, kod bolesnika sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg na dan kod bolesnika koji istovremeno primaju lijek sa lomitapidom.

Umjereni inhibitori CYP3A4

Kod bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji umjereno inhibiraju CYP3A4 istovremeno sa simvastatinom, posebno sa višim dozama simvastatina, može postojati povećan rizik od razvoja miopatije (vidi dio 4.4).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

Simvastatinska kiselina je supstrat transportnog proteina OATP1B1. Istovremena primjena lijekova koji inhibiraju transportni protein OATP1B1 može dovesti do povećane koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidi dijelove 4.3 i 4.4).

Inhibitori proteina rezistencije karcinoma dojke na lijekove (engl. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP)

Istovremena primjena lijekova koji inhibiraju BCRP, uključujući lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidi dijelove 4.2 i 4.4).

Niacin (nikotinska kiselina)

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize su bili povezani sa istovremenom primjenom simvastatina i niacina (nikotinske kiseline) u hipolipemičnim dozama (11 g/dan). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju je istovremena primjena jednokratne doze nikotinske kiseline sa 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 citohrom P450 3A4. Istovremena primjena simvastatina sa velikim količinama soka od grejpa (više od 1 litre na dan) povisila je koncentraciju simvastatinske kiseline 7 puta. Kada se sok od grejpa uzimao samo ujutro u količini od 240 ml, a simvastatin navečer, koncentracija se povisila 1,9 puta. Zbog toga treba izbjegavati uzimanje soka od grejpa za vrijeme liječenja simvastatinom.

Kolhicin

Slučajevi miopatije i rabdomiolize zabilježeni su kod bolesnika sa 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, kod bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) može doći do gubitka efikasnosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju kod zdravih dobrovoljaca, površina ispod krive koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi (AUC) smanjila se za 93% kod istovremene primjene sa rifampicinom.

Efekat simvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova

Simvastatin ne inhibira citohrom P450 3A4. Zbog toga se ne očekuje da će uticati na koncentracije u plazmi onih supstanci koje razgrađuje citohrom P450 3A4.

Oralni antikoagulansi

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

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

PROTECTA se ne smije uzimati za vrijeme trudnoće (vidi dio 4.3).

Sigurnost primjene kod trudnica nije utvrđena. Do sada nisu provedena kontrolisana klinička ispitivanja primjene simvastatina kod trudnica. Prijavljeno je nekoliko rijetkih slučajeva kongenitalnih anomalija kod djece čije su majke tokom trudnoće uzimale inhibitore HMG-CoA reduktaze. Prospektivnim praćenjem oko 200 trudnica koje su u prvom tromjesečju trudnoće uzimale PROTECTA 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 ukupnu opštu populaciju.

Iako nema dokaza da je učestalost kongenitalnih anomalija kod djece trudnica koje su primale PROTECTA ili drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG-CoA reduktaze različita od učestalosti zabilježenoj u opštoj populaciji, uzimanje lijeka PROTECTA za vrijeme trudnoće može kod fetusa smanjiti količinu mevalonata koji je važan prekursor u biosintezi holesterola. Ateroskleroza je hronični proces i prekid liječenja lijekovima za snižavanje holesterola tokom trudnoće trebao bi imati slab uticaj na rezultate dugotrajnog liječenja primarne hiperholesterolemije. Zbog svega navedenog, PROTECTA ne smiju uzimati žene koje su trudne, planiraju

trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Liječenje PROTECTA tabletama mora se prekinuti tokom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidi dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju simvastatina ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućih ozbiljnih neželjenih efekata, žene koje uzimaju PROTECTA ne smiju dojit (vidi dio 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o efektima simvastatina na plodnost kod ljudi. U istraživanjima na štakorima simvastatin nije imao nikakvog uticaja na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidi dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

PROTECTA ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama ili je taj uticaj zanemariv. Ipak prije upravljanja motornim vozilima ili mašinama treba imati u vidu iskustva nakon stavljanja lijeka u promet koja govore o rijetkim slučajevima vrtoglavice povezanih sa primjenom ovog lijeka.

4.8 Neželjeni efekti

Učestalost niže navedenih neželjenih efekata koji su bili prijavljeni za vrijeme 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 20536 odnosno 4444 bolesnika (vidi dio 5.1). U HPS ispitivanju od niže navedenih neželjenih efekata bili su prijavljivani samo ozbiljni neželjeni efekti kao i mialgija, povišene vrijednosti transaminaza i kreatin kinaze u serumu. U 4S ispitivanju su bili prijavljivani svi niže navedeni neželjeni efekti. Neželjeni efekti koji su u ovom sažetku svrstani kao „*Rijetki*” su oni koji su se u kliničkim ispitivanjima javljali sa jednakom učestalošću kao u placebo grupi i koji su spontano prijavljeni sa vjerovatnom uzročno posljedičnom povezanošću sa primjenom lijeka.

U petogodišnjem HPS ispitivanju u koje je bilo uključeno 20536 bolesnika (vidi dio 5.1) sigurnost primjene lijeka bila je slična kod bolesnika koji su primali PROTECTA u dozi od 40 mg na dan (n=10269) i kod onih koji su primali placebo (n=10267). Postotak bolesnika koji je prekinuo liječenje zbog neželjenih efekata također je bio uporediv (4,8% kod bolesnika koji su primali PROTECTA u dozi od 40 mg i 5,1% bolesnika na placebo). Kod bolesnika koji su primali PROTECTA u dozi od 40 mg na dan, učestalost miopatije bila je <0,1%. Povišene vrijednosti transaminaza (3 ili više puta iznad gornje granice normale, potvrđene ponovljenim testom) zabilježeni su kod 0,21% (n=21) bolesnika koji su primali PROTECTA 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 česti (>1/10), česti (1/100, <1/10), manje česti (1/1000, <1/100), rijetki (1/10000, <1/1000), vrlo rijetki (<1/10000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji hematološkog i limfnog sistema: *Rijetki*:
anemija

Poremećaji imunološkog sistema: *Vrlo*

rijetki: anafilaksija

Psijhijatrijski poremećaji: *Vrlo*

rijetki: nesanica

Nepoznato: depresija

Poremećaji nervnog sistema:

Rijetki: glavobolja, parestezija, vrtoglavica, periferna neuropatija

Vrlo rijetki: poteškoće sa pamćenjem

Nepoznato: miastenija gravis.

Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma: *Nepoznato:*
intersticijska bolest pluća (vidi dio 4.4)

Poremećaji u probavnom sistemu:

Rijetki: zatvor, bol u stomaku, nadutost, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči: *Rijetki:*

hepatitis/žutica

Vrlo rijetki: zatajenje jetre sa ili bez smrtnog ishoda

Poremećaji na koži i u potkožnom tkivu: *Rijetki:*

osip, osjećaj svraba, alopecija

Vrlo rijetko: izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom.

Poremećaji oka:

Rijetko: zamagljen vid, oštećenje vida.

Nepoznato: okularna miastenija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Rijetki: miopatija* (uključujući miozitis), rabdomioliza sa akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega (vidi dio 4.4), mialgija, grčevi u mišićima

Vrlo rijetko: ruptura mišića.

*U kliničkom ispitivanju kod bolesnika liječenih lijekom PROTECTA u dozi od 80 mg na dan miopatija se javljala često, za razliku od bolesnika liječenih dozom od 20 mg na dan (1,0% prema 0,02%) (vidi dijelove 4.4 i 4.5).

Nepoznato: tendinopatija, ponekad zakomplikovana rupturom; imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (eng. immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)**

****Tokom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi autoimune miopatije - imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM).** Kliničke karakteristike IMNM-a su sljedeće: perzistentna slabost proksimalnih mišića i povećanje kreatin kinaze u serumu koje uporno traje uprkos prekidu liječenja statinom; biopsija mišića pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajne upale; poboljšanje uz primjenu imunosupresiva (vidi dio 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Vrlo rijetko: ginekomastija.

Nepoznato: erektilna disfunkcija

Poremećaji opšteg karaktera i poremećaji vezani za mjesto primjene lijeka: *Rijetki:*
astenija

Rijetko je bio zabilježen jasni sindrom preosjetljivosti koji je obuhvatao neke od sljedećih simptoma: angioedem, lupoidni sindrom, reumatsku polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, ubranu sedimentaciju eritrocita, artritis i artralgiiju, urtikariju, osjetljivost na svjetlost (fotosenzitivna reakcija), povišenu tjelesnu temperaturu, crvenilo, dispneju i opštu slabost.

Nalazi:

Rijetki: povišene vrijednosti serumskih transaminaza (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, γ -glutamil transpeptidaza) (vidi dio 4.4 *Efekti na jetru*), povišene vrijednosti alkalne fosfataze; povišene vrijednosti kreatin kinaze u serumu (vidi dio 4.4).

Povišene vrijednosti HbA1c i glukoze natašte prijavljene su sa statinima, uključujući PROTECTA.

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

Pri primjeni nekih statina prijavljeni su sljedeći neželjeni efekti:

- poremećaji spavanja, uključujući noćne more
- 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).

Pedijatrijska populacija

U jednom ispitivanju u trajanju od 48 sedmica 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 sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (n=175), sigurnost i podnošljivost u pravilu je bila jednaka u grupi koja je primala PROTECTA i u placebo grupi. Dugoročni efekti na tjelesno, intelektualno i spolno sazrijevanje nisu poznati. Raspoloživi podaci koji su dobiveni nakon godinu dana liječenja nisu dovoljni (vidi dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, 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.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: inhibitor HMG-CoA reduktaze ATC
klasifikacija: C10A A01

Mehanizam djelovanja

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

PROTECTA snižava normalni i povišeni LDL-holesterol. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) a razgrađuje se pretežno putem LDL-receptora sa visokim afinitetom za LDL. Mehanizam kojim PROTECTA snižava LDL može uključivati snižavanje koncentracije VLDL-holesterola kao i indukciju LDL-receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i pojačane razgradnje LDL-holesterola. PROTECTA značajno snižava i vrijednosti apolipoproteina B. Osim toga, PROTECTA umjereno povećava koncentraciju HDL-holesterola i snižava koncentraciju triglicerida u plazmi. Posljedica navedenih promjena su sniženi omjeri ukupni/HDL-holesterol i LDL/HDL-holesterol.

Klinička efikasnost i sigurnost primjene

Visoki rizik za razvoj koronarne bolesti srca ili postojeća koronarna bolest srca

U «Heart Protection Study» (HPS) ispitivanju određivana je efikasnost lijeka PROTECTA na 20536 bolesnika (starosti od 40 do 80 godina), sa ili bez hiperlipidemije i sa koronarnom bolesti srca, drugim

okluzivnim bolestima arterija ili dijabetesom melitusom. U ovom ispitivanju, u prosječnom trajanju od pet godina, 10269 bolesnika primalo je PROTECTA u dozi od 40 mg na dan, a 10267 bolesnika placebo. Na početku ispitivanja vrijednosti LDL-holesterola bile su ispod 116 mg/dl kod 6793 bolesnika (33%); kod 5063 bolesnika (25%) te su vrijednosti bile između 116 mg/dl i 135 mg/dl; a kod 8680 bolesnika (42%) više od 135 mg/dl.

Liječenje PROTECTA tabletama u dozi od 40 mg na dan značajno je, u odnosu na placebo, smanjilo rizik od ukupne smrtnosti bez obzira na uzrok (1328 [12,9%] bolesnika liječenih simvastatinom u odnosu na 1507 [14,7%] bolesnika koji su primali placebo; $p=0,0003$), zbog 18%-tnog smanjenja smrtnosti prouzrokovane koronarnim događajem (587 [5,7%] u odnosu na 707 [6,9%]; $p=0,0005$; apsolutno smanjenje rizika 1,2%). Smanjenje broja smrti čiji uzrok nije bio povezan sa vaskularnim događajima nije bilo statistički značajno. PROTECTA je također smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (zbirni cilj istraživanja obuhvatao je infarkt miokarda bez fatalnog ishoda ili koronarnu smrt) za 27% ($p<0,0001$). PROTECTA je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući premoštenje koronarnih arterija ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku) kao i potrebu za perifernim i drugim ne-koronarnim zahvatima revaskularizacije za 30% ($p<0,0001$) i 16% ($p=0,006$), pojedinačno. PROTECTA 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, PROTECTA je u podgrupi bolesnika sa dijabetesom smanjio rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući i periferne zahvate revaskularizacije (hirurški zahvati ili angioplastiku), amputaciju donjih udova, ili nastanak ulceracija na nogama za 21% ($p=0,0293$). Smanjenje udjela događaja bilo je proporcionalno u svakoj ispitivanoj podgrupi 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 sa hipertenzijom ili bez nje, i one koji su pri uključivanju u ispitivanje imali vrijednosti LDL-holesterola manje od 3,0 mmol/l.

Efekat lijeka PROTECTA na ukupnu smrtnost ispitivan je u Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) na 4444 bolesnika sa koronarnom bolesti srca i početnom vrijednosti holesterola od 212 do 309 mg/dl (5,5 do 8,0 mmol/l). U tom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju bolesnici sa anginom ili sa prethodnim infarktom miokarda bili su na odgovarajućoj prehrani i uzimali ili PROTECTA 20 mg do 40 mg na dan ($n=2221$) ili placebo ($n=2223$) tokom medijana od 5,4 godine. PROTECTA je smanjio rizik od smrti za 30% (apsolutno smanjenje rizika 3,3%). Rizik od koronarne smrti smanjen je za 42% (apsolutno smanjenje rizika 3,5%). PROTECTA je također smanjio rizik od pojave velikih koronarnih događaja (koronarna smrt sa tihim infarktom miokarda bez fatalnog ishoda koji je potvrđen u bolnici) za 34%. Osim toga, PROTECTA je značajno smanjio rizik od fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždani udar i prolazni ishemički napadi) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama s obzirom na smrtnost prouzrokovanu drugim događajima osim kardiovaskularnim.

U kliničkom ispitivanju 'Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine' (SEARCH) procijenjen je efekat liječenja lijekom PROTECTA u dozi od 80 mg naspram dozi od 20 mg (srednje vrijeme praćenja: 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (MVE; definisani 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) kod 12064 bolesnika sa infarktom miokarda u istoriji bolesti. Nije bilo značajne razlike u učestalosti MVE između dvije grupe; lijek PROTECTA u dozi od 20 mg ($n=1553$; 25,7 %) naspram lijeku PROTECTA u dozi od 80 mg ($n=1477$; 24,5 %); relativni rizik 0,94; 95 % CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u LDL-holesterolu između dvije grupe tokom trajanja ispitivanja iznosila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sigurnost primjene bila je slična u obje terapijske grupe osim što je učestalost miopatije bila približno 1,0 % kod bolesnika koji su uzimali PROTECTA u dozi od 80 mg, a samo 0,02 % kod bolesnika koji su uzimali dozu od 20 mg. Približno je kod polovine tih slučajeva miopatija nastala tokom prve godine liječenja. Miopatija se tokom svake sljedeće godine liječenja javljala sa učestalošću od približno 0,1 %.

Primarna hiperholesterolemija i miješana hiperlipidemija

U kliničkim ispitivanjima u kojima su uspoređivani efikasnost i sigurnost primjene simvastatina od 10, 20, 40 i 80 mg na dan kod bolesnika sa hiperholesterolemijom zabilježeno je prosječno sniženje LDL-holesterola za 30, 38, 41 i 47%, pojedinačno. Kod bolesnika sa kombinovanom (miješanom) hiperlipidemijom koji su primali simvastatin u dozama od 40 mg i 80 mg, prosječno sniženje triglicerida iznosilo je 28% i 33% (placebo: 2%) pojedinačno, a prosječni porast HDL-holesterola iznosio je 13% i 16% (placebo: 3%), pojedinačno.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom, placebo 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) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (heFH) nasumce raspoređenih u grupe koje su primale simvastatin ili placebo tokom 24 sedmice (osnovno ispitivanje). Kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su početne vrijednosti LDL-holesterola između 160 i 400 mg/dl i uslov da je kod 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.

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

Nakon 24 sedmice liječenja simvastatinom (uz povećanje doze sa 10 mg na 20 mg, pa do 40 mg na dan u razmacima od 8 sedmica), PROTECTA je snizio srednju vrijednost LDL-holesterola za 36,8% (placebo: povećanje za 1,1% u odnosu na početnu vrijednost), Apo B za 32,4% (placebo: 0,5%) i triglicerida za 7,9% (placebo 3,2%) i povećao srednju vrijednost HDL-holesterola za 8,3% (placebo 3,6%). Nisu poznati dugoročni efekti lijeka PROTECTA na smanjenje kardiovaskularnih događaja kod djece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom.

Nije ispitivana sigurnost i efikasnost primjene doza viših od 40 mg na dan kod djece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Nije utvrđeno da li dugoročno liječenje simvastatinom kod djece smanjuje 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, snažni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; brzina hidrosilacije je u ljudskoj plazmi vrlo spora.

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

Apsorpcija

Simvastatin se kod ljudi dobro apsorbuje i podložan je snažnom uticaju prvog prolaska kroz jetru. Prolaz kroz jetru zavisi od prokrvljenosti jetre. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Bioraspoloživost beta-hidroksi kiseline u krvotoku nakon oralne primjene simvastatina je niža od 5% primijenjene doze. Najviša

koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi postiže se približno 1 do 2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istovremeno uzimanje zajedno sa hranom ne utiče na apsorpciju lijeka.

Farmakokinetika jednokratnih i višekratnih doza simvastatina pokazala je da ne dolazi do nakupljanja lijeka nakon višekratnog doziranja.

Distribucija

Više od 95% simvastatina i njegovog aktivnog metabolita veže se za bjelančevine plazme.

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (vidi dijelove 4.3 i 4.5). Glavni metaboliti simvastatina u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri druga aktivna metabolita. Nakon oralne primjene radioaktivnog simvastatina kod ljudi, 13% radioaktivnosti se izlučilo kroz urin i 60% kroz feces, tokom 96 sati. Količina pronađena u fecesu odgovara količini apsorbovanog lijeka izlučenog putem žuči i neapsorbovanog lijeka. Poluživot eliminacije metabolita, beta-hidroksi kiseline, nakon intravenske primjene u prosjeku iznosi 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3% intravenski primijenjene doze izlučilo kroz urin u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina ulazi u hepatocyte aktivnim prenosom preko transportera OATP1B1.

Simvastatin je supstrat efluksnog transportera BCRP-a.

Posebne populacije SLCO1B1 polimorfizam

Nosioci alela c.521T>C gena SLCO1B1 imaju slabije aktivan OATP1B1. Srednja vrijednost izloženosti (AUC) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini je 120% kod heterozigotnih nosioca (CT) alela C, a 221% kod homozigotnih (CC) nosioca u odnosu na bolesnike koji imaju najčešći genotip (TT). Učestalost alela C je 18% kod evropske populacije. Kod bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, koja može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidi dio 4.4).

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovu uobičajenih istraživanja farmakodinamike, toksičnog djelovanja ponovljenih doza, genotoksičnog i kancerogenog efekta na životinjama, nema drugih rizika za bolesnike osim onih proizašlih iz farmakoloških mehanizama. Kod štakora i zečeva koji su primili najviše podnošljive doze, simvastatin nije prouzrokovao malformacije fetusa, niti je uticao na plodnost, razmnožavanje ili razvoj tek rođenih mladunaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

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 ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka:

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

PROTECTA 10 mg, filmom obložena tableta 04-07.3-2-2881/25 od 17.07.2025.

PROTECTA 20 mg, filmom obložena tableta 04-07.3-2-2880/25 od 17.07.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA

17.07.2025.