

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lipterra 10 mg filmom obložene tablete

Lipterra 20 mg filmom obložene tablete

Lipterra 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lipterra 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg simvastatina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 64,63 mg laktoze hidrata.

Lipterra 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg simvastatina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 129,26 mg laktoze hidrata.

Lipterra 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg simvastatina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 258,52 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lipterra 10 mg filmom obložene tablete

Crveno-ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Promjer svake tablete je približno 7 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lipterra 20 mg filmom obložene tablete

Crveno-ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Promjer svake tablete je približno 9 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lipterra 40 mg filmom obložene tablete

Crveno-ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Promjer svake tablete je približno 11 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

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

Za liječenje homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (engl. *homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH*) kao dodatak dijete i drugim metodama za snižavanje lipida (npr. LDL aferezi) ili kada takvi oblici liječenja nisu prikladni.

Kardiovaskularna prevencija

Za smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s manifestnom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili dijabetesom melitusom, bez obzira na to imaju li normalne ili povišene vrijednosti kolesterola, kao dodatak mjerama za smanjenje drugih rizičnih čimbenika i ostaloj kardioprotektivnoj terapiji (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Lipterra se uzima peroralno, kao jednokratna večernja doza u dozi od 5 do 80 mg. Doza se po potrebi može prilagođivati u razmacima ne kraćim od četiri tjedna do najviše dopuštene jednokratne dnevne doze od 80 mg navečer. Doza od 80 mg preporučuje se samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom 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 dijelove 4.4. i 5.1.).

Hiperkolesterolemija

Bolesnici trebaju biti na standardnoj prehrani za sniženje kolesterola prije početka liječenja Lipterrom te nastaviti s njom i tijekom liječenja. Uobičajena početna dnevna doza je 10-20 mg, primijenjeno kao jednokratna doza navečer. U bolesnika u kojih je potrebno veće sniženje LDL kolesterola (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 obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)

Na temelju rezultata kontroliranog kliničkog ispitivanja, preporučena početna doza Lipterre je 40 mg na dan primijenjena navečer. U tih bolesnika Lipterru je potrebno primijeniti kao dodatak drugim mjerama za snižavanje vrijednosti lipida (kao na primjer LDL aferezi), ili ako takve mjere nisu dostupne.

U bolesnika koji istodobno uzimaju simvastatin i lomitapid, doza lijeka Lipterra ne smije biti viša od 40 mg na dan (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

Kardiovaskularna prevencija

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

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Lipterra je učinkovita kada je primijenjena sama ili u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina. Lijek je potrebno uzeti najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon primjene sekvestranata žučnih kiselina.

U bolesnika koji uz Lipterru istodobno uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (vidjeti dio 4.3.) ili fenofibrata, doza Lipterre ne smije prelaziti 10 mg na dan. U bolesnika koji istodobno s Lipterrom uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem ili lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, doza Lipterre ne smije prelaziti 20 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Bolesnici 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 na dan treba pažljivo razmotriti te ako su nužne primijeniti ih uz oprez.

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata (dječaci u II ili višem stupnju prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana, u dobi od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom, 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 kolesterola; s takvom prehranom treba nastaviti i tijekom liječenja simvastatinom.

Preporučeni raspon doza iznosi od 10 do 40 mg na dan, a 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 dijelove 4.4. i 5.1.). Doze se trebaju prilagođavati u razmacima od 4 ili više tjedana.

Podaci o primjeni simvastatina u djece predpubertetske dobi su ograničeni.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lipterra se može primjenjivati kao jednokratna doza navečer.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivna bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6.).
- Istodobna primjena potentnih CYP3A4 inhibitora (lijekovi koji povećavaju AUC za približno 5 puta ili više) (npr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).
- Istodobna primjena s gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).
- Istodobna primjena lomitapida s dozama simvastatina većim od 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 uporabi

Miastenija

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 Lipterra potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, kao i ostali inhibitori HMG-CoA reduktaze, povremeno može uzrokovati miopatiju koja se očituje bolovima u mišićima, osjetljivošću (na dodir) ili slabošću u mišićima s povišenim vrijednostima kreatin kinaze (CK) koje su 10 puta više od gornje granice normalne vrijednosti. Katkad se miopatija može razviti u rabdomiolizu s akutnim zatajenjem bubrega uslijed mioglobinurije ili bez akutnog zatajenja bubrega, a rijetko su bili zabilježeni i smrtni ishodi. Rizik od razvoja miopatije raste s povišenjem inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi (tj. povišenim razinama simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi), što može biti uzrokovano djelomično interakcijom s lijekovima koji ometaju metabolizam simvastatina i /ili puteve prijenosa simvastatina (vidjeti dio 4.5.).

Kao i tijekom primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od nastanka miopatije/rabdomiolize ovisi o primijenjenoj dozi. Prema bazi podataka iz kliničkih ispitivanja provedenim na 41 413 bolesnika liječenih simvastatinom, u njih 24 747 (oko 60%) uključenih u ispitivanje s medijanom praćenja od najmanje 4 godine, incidencija miopatije bila je oko 0,03% uz dozu od 20 mg, 0,08% uz dozu od 40 mg i 0,61% uz dozu od 80 mg. 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 anamnezi bili lijećeni simvastatinom u dozi od 80 mg/dan (prosjećno vrijeme praćenja iznosilo je 6,7 godina), incidencija miopatije bila je otprilike 1,0% u usporedbi s 0,02% u bolesnika lijećenih dozom od 20 mg/dan. Približno u pola ovih slućajeva miopatija se je pojavila tijekom prve godine lijećenja. Incidencija miopatije tijekom svake sljedeće godine lijećenja bila je otprilike 0,1% (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Rizik od razvoja miopatije je veći u bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg u usporedbi s lijećenjem drugim lijekovima iz skupine statina sa slićnim učinkom na sniženje LDL kolesterola. Stoga se doza simvastatina od 80 mg smije primjenjivati samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija u kojih terapijski cilj nije postignut nićim dozama i kada je oćekivana korist lijećenja veća od mogućih rizika. U bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg, a trebaju uzimati i lijek koji stupa u interakciju sa simvastatinom, potrebno je primijeniti niću dozu simvastatina ili neki drugi statin s manjim potencijalom stupanja u interakcije (vidjeti niće "Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijom lijekova" i dijelove 4.2., 4.3. i 4.5.).

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja iznosio je 3,9 godina) u kojem su bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili lijećeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidencija miopatije iznosila je približno 0,05% u bolesnika koji nisu kineskog podrijetla (n=7367) u usporedbi sa 0,24 % u bolesnika kineskog podrijetla (n=5468). Iako su bolesnici kineskog podrijetla bili jedina azićatska populacija procjenjivana u ovom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez pri propisivanju simvastatina bolesnicima azićatskog podrijetla te se treba uvesti najnića potrebna doza.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija OATP transportnih proteina u jetri moće povećati sistemsku izloženost simvastatinu i na taj naćin povećati rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija moće se pojaviti kao rezultat inhibirajućeg ućinka nekih lijekova koji se primjenjuju istodobno sa simvastatinom (npr. ciklosporin) ili u bolesnika s genotipom SLCO1B1c.521T >C.

U bolesnika koji su nosioci alela c.521T >C gena SLCO1B1, odgovornog za smanjenu aktivnost OATP1B1 proteina, povećana je sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselinu i povećan je rizik od razvoja miopatije. Općenito, rizik od pojave miopatije povezane s primjenom visoke doze simvastatina (80 mg) iznosi oko 1% općenito, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata SEARCH ispitivanja, homozigotni nosioci C alela (koji se nazivaju i CC nosioci) lijećeni simvastatinom u dozi od 80 mg imaju rizik od razvoja miopatije od 15 % unutar jedne godine, dok je rizik kod heterozigotnih nosioca C alela (CT) 1,5 %. U bolesnika koji imaju najćešći genotip (TT), taj rizik iznosi 0,3% (vidjeti dio 5.2.).

Gdje je to moguće, provođenje genotipizacije za utvrđivanje prisutnosti alela C treba se smatrati kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg za pojedinog bolesnika, te treba izbjeći primjenu visokih doza u onih bolesnika u kojih se naće da su nosioci CC genotipa. Međutim, negativan rezultat genotipizacije za ovaj gen ne iskljućuje rizik od pojave miopatije.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne smije mjeriti nakon intenzivnog fizićkog napora ili u situacijama kada je ona iz nekog razloga povećana, jer je tada interpretacija povićenih vrijednosti teška. Ako je razina CK znaćajno povećana pri poćetnim vrijednostima (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje je potrebno ponoviti nakon 5 do 7 dana kako bi se potvrdili rezultati.

Prije poćetka lijećenja

Sve bolesnike koji zapoćinju lijećenje simvastatinom ili one kojima se povećavaju doze simvastatina, potrebno je upozoriti na rizik od razvoja miopatije te ih savjetovati da se u slućaju nerazjašnjene boli, osjetljivosti (na dodir) ili slabosti u mišićima odmah jave lijećniku.

Posebno treba biti oprezan u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj rabdomiolize. Da bi se saznala referentna početna vrijednost, CK je potrebno mjeriti 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 hipotireoidizmom;
- u bolesnika s nasljednim mišićnim poremećajima u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi;
- u bolesnika u kojih je prethodno uzimanje fibrata ili statina imalo toksične učinke na mišiće;
- u bolesnika koji prekomjerno konzumiraju alkohol.

U takvim slučajevima potrebno je razmotriti rizik liječenja u odnosu na moguću korist, a preporučeno je i kliničko promatranje. U slučaju da je bolesnik prethodno doživio mišićne tegobe uslijed uporabe fibrata ili statina, liječenje drugim lijekovima iz iste skupine smije se započeti samo uz oprez. Ako su početne vrijednosti CK značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), liječenje se ne smije započeti.

Tijekom liječenja

Ako se u bolesnika za vrijeme liječenja simvastatinom pojave bol, slabost ili grčevi u mišićima, potrebno im je izmjeriti vrijednosti kreatin kinaze. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), a nisu određivane nakon većeg napora, liječenje je potrebno prekinuti. Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su vrijednosti CK i manje od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, može se razmisliti o prekidu liječenja. Ako se iz bilo kojeg drugog razloga sumnja na miopatiju potrebno je prekinuti liječenje.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom (vidjeti dio 4.8.).

Ako se simptomi povuku i vrijednosti CK vrata na normalu, može se razmotriti ponovno liječenje s istim lijekom, ili liječenje s drugim lijekom iste skupine u najnižoj dozi i uz pomno praćenje.

Primijećena je veća učestalost miopatije u bolesnika liječenih dozom simvastatina od 80 mg/dan (vidjeti dio 5.1.). U tih se bolesnika preporučuje periodično mjerenje vrijednosti CK kako bi se prepoznali subklinički slučajevi miopatije. Međutim, to ne znači da će se na taj način spriječiti miopatija.

Liječenje simvastatinom potrebno je privremeno prekinuti na nekoliko dana prije planiranog većeg kirurškog zahvata ili u slučaju bilo kojeg akutnog stanja ili kirurškog zahvata.

Mjere za smanjenje rizika od razvoja miopatije uzrokovane interakcijom lijekova (vidjeti i dio 4.5.)

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize je značajno povećan prilikom istodobne primjene simvastatina i potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat), kao i prilikom istodobne primjene s gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Istodobna primjena ovih lijekova sa simvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize također se povećava ako se simvastatin u određenim dozama istodobno primjenjuje s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.). Rizik od razvoja miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan pri istodobnoj primjeni statina i fusidatne kiseline (vidjeti dio 4.5.). U bolesnika s HoFH-om, ovaj rizik može biti povećan pri istodobnoj primjeni lomitapida i simvastatina.

Prema tome, istodobna primjena simvastatina s inhibitorima CYP3A4 : itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom,

telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Ako je liječenje potentnim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, liječenje simvastatinom mora se obustaviti dok traje liječenje ovim lijekovima (te se mora razmotriti primjena drugog statina). Također, potreban je oprez prilikom kombinacije simvastatina s manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.). Potrebno je izbjegavati istodoban unos soka od grejpa sa simvastatinom.

Istodobna primjena simvastatina s gemfibrozilom je kontraindicirana (vidjeti dio 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 dijelove 4.2. i 4.5.). Potrebno je oprez prilikom propisivanja fenofibrata sa simvastatinom, budući da svaki od njih pojedinačno može uzrokovati miopatiju.

Lipterra se ne smije uzimati istodobno s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana nakon prestanka uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika u kojih se smatra da je primjena fusidatne kiseline neophodna, liječenje simvastatinom se mora prekinuti tijekom uzimanja fusidatne kiseline. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali fusidatnu kiselinu i statine (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah zatraži liječničku pomoć ako primijeti mišićnu slabost, osjetljivost ili bol u mišićima. Liječenje statinima se može ponovno započeti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline. Istodobna primjena Lipterre i fusidatne kiseline može se razmotriti samo u iznimnim situacijama, kada je potrebna produljena sistemsku primjena fusidatne kiseline, na primjer za liječenje teških infekcija, uz individualnu procjenu pojedinog slučaja te pod strogim liječničkim nadzorom.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu simvastatina u dozama višim od 20 mg na dan zajedno s amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom. U bolesnika s HoFH-om, istodobna primjena simvastatina u dozama višim od 40 mg na dan s lomitapidom mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.5.).

Bolesnici koji istodobno sa simvastatinom uzimaju druge lijekove koji su umjereni inhibitori CYP3A4, osobito kada se radi o višim dozama simvastatina, mogu imati povišeni rizik od razvoja miopatije. Kad se simvastatin primjenjuje istodobno 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 dio 4.2.).

Simvastatin je supstrat efluksnog prijenosnika proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP). Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanog rizika od pojave miopatije; stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze simvastatina ovisno o dozi koja je propisana. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira sa simvastatinom nije bila ispitivana; međutim, **doza simvastatina u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir i grazoprevir ne smije biti veća od 20 mg na dan** (vidjeti dio 4.5.).

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani s istodobnom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i niacina (nikotinatne kiseline) u dozama koje snižavaju razinu lipida (≥ 1 g/dan), jer svaki od njih može uzrokovati miopatiju kad se koristi kao samostalna terapija.

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) koje je uključivalo bolesnike s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti i dobro kontroliranim razinama LDL kolesterola pomoću simvastatina u dozi od 40 mg na dan s ezetimibom u dozi od 10 mg ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih ishoda kad su se dodavale hipolipemičke doze niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan). Liječnici koji razmatraju uvođenje kombinirane terapije simvastatinom i niacinom (nikotinatnom kiselinom) u dozama koje snižavaju razinu lipida (≥ 1 g/dan), ili lijekovima koji sadrže niacin, moraju pažljivo odmjeriti moguću korist od liječenja u odnosu na rizik, te posebno

pratiti bolesnike i pojavu bilo kojeg znaka ili simptoma kao što su bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima, osobito tijekom prvih mjeseci liječenja i prilikom povećanja doze bilo kojeg od spomenutih lijekova.

Dodatno, u ovom je ispitivanju incidencija miopatije iznosila približno 0,24% u bolesnika kineskog podrijetla na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg u usporedbi s 1,24% u bolesnika kineskog podrijetla na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg primijenjenih istodobno s nikotinatnom kiselinom/laropiprantom s prilagođenim oslobađanjem u dozi od 2000 mg/40mg. Iako su bolesnici kineskog podrijetla bili jedina azijska populacija procjenjivana u ovom kliničkom ispitivanju, zbog veće incidencije miopatije u bolesnika kineskog podrijetla u odnosu na one ne-kineskog porijekla, ne preporučuje se istodobna primjena simvastatina s hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan) u bolesnika azijskog porijekla.

Acipimoks je strukturno sličan niacinu. Iako acipimoks nije ispitivan, rizik od toksičnih učinaka na mišiće može biti sličan onome niacina.

Daptomicin

Uz istodobnu primjenu inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina, prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize. Prilikom propisivanja inhibitora HMG-CoA reduktaze s daptomicinom potreban je oprez budući da oba lijeka mogu uzrokovati miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se daju sami. U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene Lipterre, osim ako je korist od istodobne primjene veća od rizika. Provjerite informacije o lijeku za daptomicin kako biste dobili dodatne informacije o ovoj potencijalnoj interakciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom), kao i za dodatne naputke vezano uz nadzor bolesnika. (Vidjeti dio 4.5.).

Učinci na jetru

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

Preporučuje se napraviti ispitivanja jetrene funkcije prije početka liječenja te kasnije kada je to klinički indicirano. Bolesnici u kojih titrirana doza dosegne 80 mg/dan, moraju napraviti dodatne pretrage prije titriranja, 3 mjeseca nakon titriranja doze na 80 mg/dan, a nakon toga periodično (npr. svakih 6 mjeseci) u prvoj godini liječenja. Posebna pažnja mora biti usmjerena na bolesnike u kojih se tijekom liječenja povise vrijednosti serumskih transaminaza i u takvih je bolesnika potrebno odmah ponoviti pretrage, a zatim ih češće provoditi. Ako vrijednosti transaminaza budu rasle, a osobito budu li trajne i ako taj porast dosegne vrijednosti 3 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje simvastatinom potrebno je prekinuti. Potrebno je imati na umu da ALT može potjecati i iz mišića, tako da povišenje vrijednosti ALT-a uz povišenje vrijednosti kreatin kinaze može ukazivati na miopatiju (vidjeti gore pod *Miopatija / rabdomioliza*).

U bolesnika koji uzimaju statine uključujući i simvastatin, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja jetre sa smrtnim ishodom ili bez njega. Ako se tijekom liječenja Lipterrom pojavi teško oštećenje jetre s kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija ili žutica, liječenje se mora odmah prekinuti. Ako se ne utvrdi uzrok, ne smije se ponovno započeti liječenje Lipterrom.

Simvastatin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika koji konzumiraju značajne količine alkohola.

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje lipida, uslijed liječenja simvastatinom zabilježeno je umjereno povišenje vrijednosti serumskih transaminaza (manje od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti). Te promjene javile su se ubrzo nakon početka liječenja simvastatinom, najčešće su bile prolazne naravi, bez ikakvih drugih simptoma i prekid terapije nije bio potreban.

Dijabetes melitus

Neki dokazi upućuju na to da statini kao klasa povećavaju razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika, s povećanim rizikom od razvoja budućeg dijabetesa melitusa, mogu izazvati razinu hiperglikemije koja

zahtijeva odgovarajuće mjere liječenja dijabetesa melitusa. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina nadmašuje rizik nastanka dijabetesa, te ne bi trebao biti razlog za prekid liječenja statinima. Bolesnike s povećanim rizikom za dijabetes (glukoza natašte 5,6 – 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (BMI) >30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pažljivo pratiti, klinički i biokemijski, sukladno nacionalnim smjernicama.

Intersticijska plućna bolest

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske plućne bolesti tijekom liječenja nekim statinima, uključujući simvastatin, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se sumnja na razvoj intersticijske plućne bolesti u bolesnika, liječenje statinom potrebno je prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost primjene simvastatina ispitana je u kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. U ispitivanje su bili uključeni dječaci u II ili višem stupnju 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 kontroliranom ispitivanju nije bio utvrđen utjecaj na rast ili spolno sazrijevanje adolescenata (dječaka i djevojčica) ili bilo kakav utjecaj na trajanje menstrualnog ciklusa u djevojčica (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 5.1.). Djevojke adolescentne dobi je potrebno savjetovati o primjeni odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja simvastatinom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.). U bolesnika mlađih od 18 godina djelotvornost i sigurnost nije ispitivana pri primjeni duljoj od 48 tjedana, pa nisu poznati dugoročni učinci 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 s poznatim učinkom

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Višestruki mehanizmi mogu pridonijeti potencijalnim interakcijama s inhibitorima HMG Co-A reduktaze. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili transportere (npr. OATP1B) mogu povisiti koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi te mogu dovesti do povećanog rizika od pojave miopatije/rabdomiolize.

Pogledajte informacije o lijeku drugih istodobno primijenjenih lijekova kako biste dobili dodatne informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili njihovom potencijalu da utječu na enzime ili transportere te mogućim prilagodbama doze ili režima doziranja.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih bolesnika.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije s lijekovima za snižavanje lipida koji pri samostalnoj primjeni mogu uzrokovati miopatiju

Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rabdomiolizu, je povećan prilikom istodobne primjene s fibratima. Osim toga, farmakokinetička interakcija s gemfibrozilom rezultira povećanjem koncentracije simvastatina u plazmi (vidjeti niže, pod *Farmakokinetičke interakcije* te dijelove 4.3. i 4.4.). Nema dokaza da je rizik od razvoja miopatije kod istodobne primjene simvastatina i fenofibrata veći od rizika povezanih s primjenom svakog lijeka zasebno. Nisu dostupni odgovarajući farmakovigilancijski i farmakokinetički podaci za ostale fibrate.

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani s istodobnom primjenom simvastatina i niacina (nikotinatne kiseline) u dozama koje snižavaju razinu lipida (≥ 1 g/dan) (vidjeti dio 4.4.).

Farmakokinetičke interakcije

Preporuke vezane za lijekove koji stupaju u interakciju sa simvastatinom kod propisivanja lijeka sažete su u sljedećoj tablici (više pojedinosti dostupno je u daljnjem tekstu; vidjeti također dijelove 4.2., 4.3. i 4.4.).

Interakcije lijekova povezane s povećanim rizikom od razvoja miopatije/rabdomiolize	
Lijek koji ulazi u interakciju	Preporuke za propisivanje lijeka
<p><i>Potentni CYP3A4 inhibitori, npr.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Itrakonazol - Ketokonazol - Posakonazol - Vorikonazol - Eritromicin - Klaritromicin - Telitromicin - Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) - Boceprevir - Telaprevir - Nefazodon - Kobicistat - Ciklosporin - Danazol - Gemfibrozil 	Kontraindicirani sa simvastatinom.
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Ne više od 10 mg simvastatina dnevno.
Fusidatna kiselina	Ne preporučuje se istodobno sa simvastatinom.
Niacin (nikotinatna kiselina) (≥ 1 g/dan)	Ne preporučuje se sa simvastatinom u bolesnika azijskog porijekla.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ne više od 20 mg simvastatina dnevno.
Lomitapid	U bolesnika s HoFH-om dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg.
Daptomicin	U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene simvastatina, osim ako je korist od istodobne primjene veća od rizika (vidjeti dio 4.4.)
Tikagrelor	Ne preporučuju se doze simvastatina veće od 40 mg na dan.
Sok od grejpa	Izbjegavati sok od grejpa za vrijeme uzimanja simvastatina.

Učinci drugih lijekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4

Simvastatin je supstrat citokroma P450 3A4. Potentni inhibitori citokroma P450 3A4 povećavaju rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećavajući inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi za vrijeme liječenja simvastatinom. Takvi inhibitori su itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat. Istodobna primjena s itrakonazolom dovela je do

više od deseterostrukog povećanja koncentracije simvastatinske kiseline (aktivni metabolit simvastatina u obliku β -hidroksi kiseline). Telitromicin je povisio koncentraciju simvastatinske kiseline 11 puta.

Zbog toga je kontraindicirana istodobna primjena s itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat kao i sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (vidjeti dio 4.3.). Ako je liječenje potentnim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, terapija simvastatinom mora se prekinuti tijekom liječenja takvim lijekovima (te se mora razmotriti primjena drugog statina). Oprez je potreban prilikom kombiniranja simvastatina s manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ili diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Flukonazol

Prijavljeni su rijetki slučajevi rabdomiolize povezani s istodobnom primjenom simvastatina i flukonazola (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin

Rizik od razvoja miopatije/rabdomiolize je povećan prilikom istodobne primjene simvastatina s ciklosporinom, stoga je istodobna primjena s ciklosporinom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Iako mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, pokazalo se da ciklosporin povećava AUC inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pretpostavlja se da je povećanje AUC-a simvastatinske kiseline djelomično uzrokovano inhibicijom CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik od razvoja miopatije/rabdomiolize je povećan prilikom istodobne primjene danazola i simvastatina; stoga je istodobna primjena s danazolom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Gemfibrozil

Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline 1,9 puta, vjerojatno inhibicijom puta glukuronidacije i/ili OATP1B1 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Istodobna primjena s gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidatna kiselina

Tijekom istodobnog uzimanja fusidatne kiseline za sistemsku primjenu i statina može biti povećan rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička ili oboje) zasada je nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju. Istodobna primjena ove kombinacije može uzrokovati povišenje koncentracije oba lijeka u plazmi.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, liječenje Lipterrom se mora prekinuti tijekom cijelog razdoblja uzimanja fusidatne kiseline. **Vidjeti također dio 4.4.**

Amiodaron

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize je povećan prilikom istodobne primjene amiodarona i simvastatina (vidjeti dio 4.4.).

U kliničkom ispitivanju, miopatija je zabilježena u 6% bolesnika koji su istodobno uzimali 80 mg simvastatina i amiodaron. Stoga, doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron.

Blokatori kalcijevih kanala

- *Verapamil*

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize je povećan prilikom istodobne primjene verapamila i simvastatina u dozi od 40 ili 80 mg (vidjeti dio 4.4.). Prema rezultatima jednog farmakokinetičkog ispitivanja, istodobna primjena simvastatina i verapamila povećava koncentraciju simvastatinske kiseline 2,3 puta, vjerojatno zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga, doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju verapamil.

- *Diltiazem*

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize je povećan prilikom istodobne primjene diltiazema i simvastatina u dozi od 80 mg (vidjeti dio 4.4.). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, istodobna primjena diltiazema uzrokovala je povišenje koncentracije simvastatinske kiseline 2,7 puta, vjerojatno zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg dnevno u bolesnika koji se istodobno liječe diltiazemom.

- *Amlodipin*

Bolesnici istodobno liječeni amlodipinom i simvastatinom imaju povećani rizik od razvoja miopatije. Prema podacima jednog farmakokinetičkog ispitivanja, istodobna primjena amlodipina povisila je koncentraciju simvastatinske kiseline 1,6 puta. Zbog toga doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno uzimaju amlodipin.

Lomitapid

Rizik od miopatije i rabdomiolize može biti povećan pri istodobnoj primjeni lomitapida i simvastatina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Stoga, u bolesnika s HoFH-om, koji se istodobno liječe simvastatinom i lomitapidom, doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg dnevno.

Umjereni inhibitori CYP3A4

Bolesnici koji istodobno sa simvastatinom (osobito s višim dozama simvastatina), uzimaju druge lijekove za koje je očekivano da će imati umjereni inhibični učinak na CYP3A4, mogu imati povećan rizik od razvoja miopatije (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

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

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

Istodobna 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 (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Niacin (nikotinatna kiselina)

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani s istodobnom primjenom simvastatina i niacina (nikotinatne kiseline) u dozama koje utječu na razinu lipida (≥ 1 g/dan). Na temelju podataka jednog farmakokinetičkog ispitivanja, tijekom jednokratne primjene 20 mg simvastatina i 2 g nikotinatne kiseline s produljenim oslobađanjem, došlo je do umjerenog povećanja AUC-a simvastatina i simvastatinske kiseline te C_{\max} simvastatinske kiseline u plazmi.

Tikagrelor

Istodobna primjena tikagrelora i simvastatina povećala je C_{\max} i AUC simvastatina za 81% odnosno 56%, kao i C_{\max} i AUC simvastatinske kiseline za 64% odnosno 52%, uz nekoliko pojedinačnih povećanja za 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje premašuju 40 mg na dan mogla bi izazvati nuspojave simvastatina i stoga je treba odvojiti u odnosu na moguće koristi. Simvastatin nije utjecao na plazmatske razine tikagrelora. Ne preporučuje se istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina većima od 40 mg.

Sok od grejpa

Sok od grejpa inhibira citokrom P450 3A4. Istodoban unos velike količine soka od grejpa (više od 11 dnevno) zajedno sa simvastatinom može dovesti do povišenja koncentracije simvastatinske kiseline više od 7 puta. Unos 240 ml soka od grejpa ujutro i simvastatina navečer također rezultira povišenjem koncentracije od 1,9 puta. Stoga je potrebno izbjegavati unos soka od grejpa u vrijeme liječenja simvastatinom.

Kolhicin

Postoje izvješća o miopatiji i rabdomiolizi povezanih s istodobnom primjenom kolhicina i simvastatina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje bolesnika koji uzimaju ovu kombinaciju.

Daptomicin

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan pri istodobnoj primjeni inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina (vidjeti dio 4.4.).

Rifampicin

Budući da je rifampicin potentan induktor CYP3A4, u bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) i simvastatinom, može doći do gubitka djelotvornosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, površina ispod krivulje (AUC) za simvastatinsku kiselinu u plazmi bila je smanjena za 93 % uz istodobnu primjenu rifampicina.

Učinak simvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova

Simvastatin nema inhibicijski učinak na citokrom P450 3A4. Stoga se ne očekuje da će simvastatin utjecati na plazmatske koncentracije onih tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4.

Oralni antikoagulansi

U dva klinička ispitivanja, jednog u zdravih dobrovoljaca, a drugog u bolesnika s hiperkolesterolemijom, simvastatin je u dozi od 20 do 40 mg dnevno umjereno potencirao učinak kumarinskih antikoagulansa: protrombinsko vrijeme, izraženo kao INR (engl. *International Normalized Ratio*), bilo je povećano s početnih vrijednosti 1,7 na 1,8 u zdravih dobrovoljaca i od 2,6 na 3,4 u ispitivanih bolesnika. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi povećanja INR-a. U bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse, potrebno je odrediti protrombinsko vrijeme prije početka liječenja simvastatinom i dovoljno često tijekom početne faze liječenja kako bi se osiguralo da nije došlo do značajne promjene protrombinskog vremena. Jednom kada se utvrdi da je protrombinsko vrijeme stabilno tada se može pratiti u uobičajenim vremenskim intervalima preporučenim za bolesnike na liječenju kumarinskim antikoagulansima. Ako se doza simvastatina mijenja ili se liječenje prekida potrebno je ponoviti isti postupak. Liječenje simvastatinom nije bilo povezano s krvarenjima ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lipterra je kontraindicirana za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Sigurnost primjene u trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja sa simvastatinom u trudnica. Rijetko su zabilježene kongenitalne anomalije u djece nakon intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ipak, analiza približno 200 prospektivno praćenih trudnoća s izloženošću simvastatinu ili drugom srodnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze tijekom prvog tromjesečja trudnoće, pokazala je približno istu incidenciju kongenitalnih anomalija u usporedbi s onom u općoj populaciji. Ovaj broj trudnoća bio je statistički dovoljan da se isključi 2,5 puta ili veće povećanje kongenitalnih anomalija u odnosu na uobičajenu incidenciju u općoj populaciji.

Iako nema dokaza da je učestalost kongenitalnih anomalija u djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale simvastatin ili drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG CoA reduktaze različita od one zabilježene u općoj populaciji, uzimanje simvastatina tijekom trudnoće može u fetusa smanjiti količinu mevalonata koji je važan prekursor u sintezi kolesterola. Ateroskleroza je kroničan proces i prekid primjene lijekova za snižavanje lipida tijekom trudnoće trebao bi imati slab utjecaj na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Iz tih razloga, simvastatin se ne smije primjenjivati u trudnica, žena koje pokušavaju zatrudnjeti ili sumnjaju da su trudne. Liječenje simvastatinom mora se prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti 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 te zbog potencijalno ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju simvastatin ne smiju dobiti (vidjeti dio 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. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Simvastatin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je imati na umu kad se upravlja vozilom ili strojevima, da je nakon stavljanja simvastatina u promet, u vrlo rijetkim slučajevima, bila zabilježena omaglica.

4.8. Nuspojave

Učestalost niže navedenih nuspojava koje su bile prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, procijenjena je na temelju njihove incidencije u velikim, dugotrajnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, uključujući i ispitivanje HPS (*Heart Protection Study*) s 20 536 bolesnika i ispitivanje 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) s 4444 bolesnika (vidjeti dio 5.1.). U HPS ispitivanju od niže navedenih nuspojava zabilježene su samo ozbiljne nuspojave te mialgija i porast serumskih transaminaza i CK, a u 4S ispitivanju zabilježene su sve niže navedene nuspojave. Nuspojave koje su u ovom sažetku svrstane u rijetke u kliničkim ispitivanjima su se pojavljivale s manjom ili sličnom učestalošću kao u skupini koja je dobivala placebo i one koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet za koje postoji vjerojatna uzročno posljedična povezanost s primjenom lijeka.

U petogodišnjem HPS ispitivanju u kojem je bilo uključeno 20 536 bolesnika (vidjeti dio 5.1.) sigurnost primjene lijeka bila je slična u bolesnika koji su bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan (n=10 269) i u onih koji su dobivali placebo (n=10 267). Postotak bolesnika koji je prekinuo liječenje zbog nuspojava također je bio podjednak (4,8% u bolesnika koji su bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno u usporedbi sa 5,1% bolesnika koji su dobivali placebo). Incidencija miopatije u skupini bolesnika liječenih s 40 mg simvastatina dnevno bila je manja od 0,1%. Porast vrijednosti serumskih transaminaza (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, potvrđene ponovnom pretragom) zabilježen je u 0,21% (n=21) bolesnika liječenih simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno i u 0,09% (n=9) bolesnika koji su dobivali placebo.

Nuspojave u daljnjem tekstu razvrstane su po organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), 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 sustava

Rijetko: anemija.

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: nesanic.

Nepoznato: depresija.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: glavobolja, parestezija, periferna neuropatija, omaglica.

Vrlo rijetko: poteškoće s pamćenjem.

Nepoznato: miastenija gravis.

Poremećaji oka

Rijetko: zamagljen vid, oštećenje vida.

Nepoznato: okularna miastenija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Nepoznato: intersticijska plućna bolest (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: konstipacija, bol u abdomenu, flatulencija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis/žutica.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre s fatalnim ili nefatalnim ishodom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: osip, pruritus, alopecija.

Vrlo rijetko: izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: anafilaksija.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: miopatija* (uključujući miozitis), rabdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega (vidjeti dio 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% u odnosu na 0,02%) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Vrlo rijetko: ruptura mišića

Nepoznato: tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija**.

** 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; nalazom biopsije mišića koji pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajne upale; poboljšanje uz primjenu imunosupresiva (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija

Nepoznato: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: astenija.

Rijetko je bio prijavljen jasan sindrom preosjetljivosti koji uključuje neke od slijedećih simptoma: angioedem, sindrom nalik lupusu, reumatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, ubrzana sedimentacija, artritis i artralgiya, urtikarija, fotoosjetljivost, vrućica, navale crvenila, dispneja, opće loše stanje.

Pretrage

Rijetko: povišene vrijednosti transaminaza u serumu (alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, γ -glutamyl-transpeptidaze) (vidjeti dio 4.4. *Učinci na jetru*), povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišene vrijednosti CK u serumu (vidjeti dio 4.4.).

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

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi poremećaja kognitivnih funkcija (npr. gubitak pamćenja, zaboravljivost, amnezija, poteškoće s pamćenjem, konfuzija) povezanih s primjenom statina, uključujući i simvastatin. Općenito te nuspojave nisu bile ozbiljne i bile su

reverzibilne nakon prestanka primjene statina s promjenjivim vremenom do pojave simptoma (1 dan do nekoliko godina) i do prestanka simptoma (medijan od 3 tjedna).

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom primjene nekih statina:

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

Pedijatrijska populacija

U jednom ispitivanju u trajanju od 48 tjedana koje je uključivalo djecu i adolescente (dječaci u II ili višem stupnju prema Tanneru i djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana) u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (n=175), sigurnost i podnošljivost u pravilu su bile jednake u bolesnika liječenih simvastatinom i bolesnika koji su dobivali placebo. Dugoročni učinci na tjelesno, intelektualno i spolno sazrijevanje nisu poznati. Raspoloživi podaci koji su dobiveni nakon godine dana liječenja nisu dovoljni (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Do sada je zabilježeno nekoliko slučajeva predoziranja; maksimalno unesena doza iznosila je 3,6 g. Svi su se bolesnici oporavili bez posljedica. Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja. U tom slučaju potrebno je provesti simptomatsko liječenje i poduzeti suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (Hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze.

ATK oznaka: C10AA01

Mehanizam djelovanja

Simvastatin, koji je inaktivni lakton, nakon peroralne primjene hidrolizira se u jetri u odgovarajući aktivni oblik β -hidroksi kiselinu, koja je potentni inhibitor HMG-CoA reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza). Taj enzim katalizira konverziju HMG-CoA u mevalonat, rani i najsporiji korak u biosintezi kolesterola.

Simvastatin dokazano snižava i normalne i povišene koncentracije LDL kolesterola. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL), a katabolizira se prvenstveno putem LDL receptora visokoga afiniteta za LDL. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i smanjenje koncentracije VLDL kolesterola i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i povećanog katabolizma LDL kolesterola. Koncentracija apolipoproteina B također znatno opada tijekom liječenja simvastatinom. Osim toga, simvastatin umjereno povisuje koncentraciju HDL kolesterola i snižava koncentraciju triglicerida u plazmi. Kao rezultat ovih promjena smanjuju se omjeri ukupni/HDL kolesterol te LDL/HDL kolesterol.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

U ispitivanju HPS (*Heart Protection Study*) ocjenjivana je djelotvornost liječenja simvastatinom u 20 536 bolesnika (u dobi od 40 do 80 godina), s hiperlipidemijom ili bez nje te s koronarnom bolešću srca, drugom okluzivnom bolešću arterija ili dijabetesom melitusom. U tom je ispitivanju, u prosječnom trajanju od 5 godina, 10 269 bolesnika liječeno simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, a 10 267 bolesnika je dobivalo placebo. Na početku ispitivanja 6793 bolesnika (33%) imalo je razine LDL kolesterola ispod 116 mg/dl; u 5063 bolesnika (25%) te su vrijednosti bile između 116 mg/dl i 135 mg/dl, a u 8680 bolesnika (42%) bile su više od 135 mg/dl.

Liječenje simvastatinom u dozi od 40 mg na dan u usporedbi s placeboom značajno je smanjilo rizik od ukupne smrtnosti bilo kojeg uzroka (1328 [12,9%] za bolesnike liječene simvastatinom u odnosu na 1507 [14,7%] za bolesnike koji su dobivali placebo; $p = 0,0003$), i to uslijed smanjenja smrtnosti uzrokovane koronarnim događajem za 18% (587 [5,7%] u odnosu na 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; smanjenje apsolutnog rizika za 1,2%). Smanjenje smrtnosti čiji uzrok nije bio povezan s kardiovaskularnim događajima nije bilo statistički značajno. Simvastatin je smanjio i rizik od velikih koronarnih događaja (kompozitni ishod istraživanja obuhvaćao je infarkt miokarda bez fatalnog ishoda ili koronarnu smrt) za 27% ($p < 0,0001$). Simvastatin je smanjio potrebu za postupcima koronarne revaskularizacije (uključujući ugradnju prenosnica koronarnih arterija ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku) za 30% ($p < 0,0001$), kao i potrebu za postupcima periferne ili druge nekoronarne revaskularizacije za 16% ($p = 0,006$). Simvastatin je smanjio i rizik od moždanog udara za 25% ($p < 0,0001$), što se može pripisati 30%-tnom smanjenju broja ishemijskih moždanih udara ($p < 0,0001$). Osim toga, u podskupini bolesnika s dijabetesom, simvastatin je smanjio i rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući zahvate periferne revaskularizacije (kirurške zahvate ili angioplastiku), amputacije donjih ekstremiteta ili ulkuse nogu za 21% ($p = 0,0293$). Smanjenje udjela događaja bilo je proporcionalno u svakoj ispitivanoj podskupini bolesnika, uključujući i one bez koronarne bolesti, ali koji su imali cerebrovaskularnu bolest ili bolest perifernih arterija, žene i muškarce, one koji su na početku studije bili stariji ili mlađi od 70 godina, one s hipertenzijom ili bez nje, te napose one koji su pri uključivanju u ispitivanje imali vrijednosti kolesterola ispod 3,0 mmol/l.

U ispitivanju *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) procjenjivao se učinak liječenja simvastatinom na ukupnu smrtnost u 4444 bolesnika s koronarnom bolešću srca i početnim vrijednostima kolesterola 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). U ovom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom kliničkom ispitivanju, bolesnici s anginom pectoris ili prethodnim infarktom miokarda su uz odgovarajuću dijetu dobivali ili simvastatin u dozi od 20 do 40 mg/dan ($n = 2221$) ili placebo ($n = 2223$) u trajanju od 5,4 godine (medijan). Simvastatin je smanjio rizik od smrti za 30% (smanjenje apsolutnog rizika za 3,3%). Rizik od smrti zbog koronarne bolesti srca smanjen je za 42% (smanjenje apsolutnog rizika za 3,5%). Simvastatin je također smanjio i rizik od velikih koronarnih događaja (smrt zbog koronarne bolesti srca plus tihi infarkt miokarda bez fatalnog ishoda koji je potvrđen u bolnici) za 34%. Osim toga, simvastatin je značajno smanjio rizik od fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždanog udara i prolaznih ishemijskih ataka) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina s obzirom na smrtnost uzrokovanu drugim događajima osim kardiovaskularnih.

U SEARCH studiji (*The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocystein*) procjenjivao se učinak liječenja simvastatinom u dozi od 80 mg u usporedbi s 20 mg (medijan praćenja 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (MVE; definirani kao fatalna koronarna srčana bolest, nefatalni infarkt miokarda, postupci koronarne revaskularizacije, nefatalni ili fatalni moždani udar, te postupci periferne revaskularizacije) u 12 064 bolesnika s anamnestičkim podacima o infarktu miokarda. Nije bilo značajne razlike u incidenciji velikih vaskularnih događaja između dvije skupine: simvastatin u dozi od 20 mg ($n=1553$; 25,7%) naspram simvastatina u dozi od 80 mg ($n=1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u koncentraciji LDL kolesterola između dvije skupine bila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sigurnosni profili bili su slični u obje terapijske skupine, osim incidencije miopatije koja je bila oko 1,0% u bolesnika koji su uzimali 80 mg/dan u usporedbi s 0,02% u bolesnika koji su uzimali 20 mg/dan. Oko pola ovih miopatija dogodilo se tijekom prve godine uzimanja simvastatina. Miopatija se tijekom svake sljedeće godine liječenja javljala s učestalošću od približno 0,1%.

Primarna hiperkolesterolemija i miješana hiperlipidemija

U kliničkim ispitivanjima koja su uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene simvastatina u dozama od 10, 20, 40 i 80 mg na dan u bolesnika s hiperkolesterolemijom, prosječno smanjenje LDL kolesterola iznosilo je 30, 38, 41, odnosno 47%. U bolesnika s kombiniranom (miješanom) hiperlipidemijom koji su dobivali simvastatin u dozama od 40 mg i 80 mg, prosječno smanjenje razina triglicerida iznosilo je 28%, odnosno 33% (placebo: 2%), a prosječni porast HDL kolesterola bio je 13%, odnosno 16% (placebo: 3%).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju, 175 bolesnika (99 dječaka II ili višeg stupnja prema Tanneru i 76 djevojčica koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana) u dobi od 10-17 godina (prosječna dob 14,1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bilo je nasumce raspoređeno u skupine koje su primale simvastatin ili placebo tijekom 24 tjedna (osnovno ispitivanje). Kriteriji za uključanje u studiju bili su početne vrijednosti LDL kolesterola između 160 i 400 mg/dl te da barem jedan roditelj ima razinu LDL-kolesterola > 189 mg/dl. Doza simvastatina (jednom dnevno, navečer) bila je 10 mg tijekom prvih 8 tjedana, 20 mg u idućih 8 tjedana te 40 mg nakon toga. U 24-tjednom produžetku studije, odabrano je 144 bolesnika koji su nastavili dobivati ili simvastatin u dozi od 40 mg ili placebo.

Simvastatin je značajno smanjio plazmatske koncentracije LDL-kolesterola, triglicerida i Apo B. Rezultati produžetka studije nakon 48 tjedana bili su usporedivi s onima iz osnovne studije. Nakon 24 tjedna liječenja, srednja postignuta vrijednost LDL-kolesterola bila je 124,9 mg/dl (raspon: 64,0-289,0 mg/dl) u skupini koja je dobivala 40 mg simvastatina, u usporedbi s 207,8 mg/dl (raspon: 128,0-334,0 mg/dl) u skupini koja je dobivala placebo.

Nakon 24 tjedna liječenja simvastatinom (gdje se doza povećavala od 10 mg na 20 mg pa sve do 40 mg na dan u 8-tjednim intervalima), simvastatin je smanjio srednju vrijednost LDL kolesterola za 36,8% (placebo: 1,1%-tni porast u odnosu na početne vrijednosti), Apo B za 32,4% (placebo: 0,5%), prosječnu razinu triglicerida za 7,9% (placebo: 3,2%) te povisio srednju vrijednost koncentracije HDL kolesterola za 8,3% (placebo: 3,6%). Nisu poznati dugoročni učinci simvastatina na smanjenje kardiovaskularnih događaja u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Sigurnost i djelotvornost doza viših od 40 mg na dan nije ispitivana u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Nije ustanovljeno smanjuje li dugoročno liječenje simvastatinom u djetinjstvu pobol i smrtnost u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Simvastatin je inaktivni lakton koji se *in vivo* brzo hidrolizira u odgovarajući aktivni oblik β -hidroksi kiselinu, potentni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; hidroliza u ljudskoj plazmi je vrlo spora.

Farmakokinetička svojstva lijeka ispitivana su u odraslih. Nisu dostupni podaci o farmakokinetici lijeka u djece i adolescenata.

Apsorpcija

Simvastatin se u ljudi dobro apsorbira i podliježe snažnom učinku prvog prolaska kroz jetru. Prolaz kroz jetru ovisi o njezinoj prokrvljenosti. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog metabolita simvastatina. 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 1 do 2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe na apsorpciju lijeka.

Farmakokinetika jednokratne doze i višekratnih doza simvastatina pokazala je da ne dolazi do akumulacije lijeka nakon višekratnoga doziranja.

Distribucija

Više od 95% simvastatina i njegova aktivnog metabolita vezano je na proteine plazme.

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Glavni metaboliti prisutni u ljudskoj plazmi su β -hidroksi kiselina i četiri dodatna aktivna metabolita. Nakon uzimanja oralne doze radioaktivnog simvastatina u ljudi, oko 13 % radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a 60 % u stolici unutar 96 sati. Količina nađena u stolici predstavlja apsorbirani lijek izlučen putem žuči, kao i neapsorbirani lijek. Poluvrijeme eliminacije metabolita, beta-hidroksi kiseline, nakon intravenske primjene u prosjeku iznosilo je 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3% intravenski primijenjene doze izlučilo mokraćom u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina se preuzima aktivno u hepatocitima pomoću OATP1B1 transportnog proteina.

Simvastatin je supstrat efluksnog prijenosnika BCRP-a.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

Nosioi alela c.521T>C gena SLCO1B1 imaju nižu OATP1B1 aktivnost. Prosječna izloženost (AUC) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini je 120% u heterozigotnih nosilaca (CT) alela C i 221% u homozigotnih nosilaca (CC), u odnosu na bolesnike s najčešćim genotipom (TT). Učestalost alela C u europskoj populaciji iznosi 18%. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, što može dovesti do povećanog rizika od razvoja rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci dobiveni na temelju konvencionalnih ispitivanja na životinjama koja se odnose na farmakodinamiku, toksičnost ponovljenih doza, genotoksičnost i kancerogenost, ne ukazuju na postojanje posebnih rizika za ljude osim onih koji se mogu očekivati zbog farmakološkog mehanizma djelovanja. Nakon primjene maksimalno podnošljivih doza u štakora i kunića, simvastatin nije izazvao malformacije fetusa i nije imao učinke na plodnost, reproduktivnu funkciju ili neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
citratna kiselina hidrat
askorbatna kiselina
butilhidroksitoluen
magnezijev stearat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
povidon

Film-ovojnica

Opadry pink II:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3000
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E 172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Lipterra 10 mg filmom obložene tablete

28 (4 x7) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/TE/PVdC/Al), u kutiji.

Lipterra 20 mg filmom obložene tablete

28 (2x14) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/TE/PVdC/Al), u kutiji.

Lipterra 40 mg filmom obložene tablete

28 (2x14) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/TE/PVdC/Al), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 0000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lipterra 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-783164030

Lipterra 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-743307217

Lipterra 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-900270655

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. veljače 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. travnja 2023.