

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

PROTECTA 10 mg filmom obložene tablete
PROTECTA 20 mg filmom obložene tablete
PROTECTA 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PROTECTA 10 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg simvastatina.
PROTECTA 20 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg simvastatina.
PROTECTA 40 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg simvastatina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Svaka tableta od 10 mg sadrži 70,48 mg laktoza hidrata. Svaka tableta od 20 mg sadrži 140,96 mg laktoza hidrata. Svaka tableta od 40 mg sadrži 281,92 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti 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 urezom na drugoj strani.

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

PROTECTA 40 mg filmom obložene tablete: ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete crvene boje, s urezanim znakom „40“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila 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 dijeti i drugim postupcima za snižavanje lipida (npr. LDL aferezi) ili kad takvi oblici liječenja nisu prikladni.

Kardiovaskularna prevencija

Za smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s vidljivom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili dijabetesom melitusom, bez obzira na to imaju li normalne ili povišene

vrijednosti kolesterola, kao dopuna mjerama za smanjenje drugih rizičnih čimbenika i drugoj kardioprotektivnoj terapiji (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Doza se po potrebi može prilagođavati u razmacima ne kraćim od četiri 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

Bolesnik treba biti na standardnoj prehrani za sniženje kolesterola i mora s njom nastaviti tijekom liječenja simvastatinom. Uobičajena početna dnevna doza je jednokratna večernja doza od 10 do 20 mg. 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 je potrebno prilagoditi kako je navedeno.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

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

U bolesnika koji istodobno sa simvastatinom uzimaju lomitapid, doza simvastatina 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 (CHD, s hiperlipidemijom ili bez nje) uobičajena dnevna doza simvastatina 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 je potrebno prilagoditi kako je već navedeno.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

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

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

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s umjereno teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) primjenu doza viših od 10 mg/dan potrebno je pažljivo razmotriti i ako su nužne, primijeniti uz oprez.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata (dječaci u stadiju II ili viši stupanj prema Tannerovoj skali seksualnog sazrijevanja, djevojčice koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana, u dobi od 10 do 17 godina) s heterozigotnom obiteljskom 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 sniženje kolesterola; s takvom prehranom treba nastaviti i tijekom liječenja simvastatinom.

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

Podaci o primjeni simvastatina u djece predpubertetske dobi su ograničeni.

Način primjene

Lijek se uzima peroralno, može se 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 s potentnim inhibitorima CYP3A4 (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 i 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 >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

Miopatija/Rabdomioliza

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

Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od nastanka miopatije/rabdomiolize je ovisan o dozi. Prema bazi podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima je 41 413 bolesnika liječeno simvastatinom, u njih 24 747 (približno 60%) uključenih u ispitivanje sa srednjim razdobljem praćenja od najmanje 4 godine, incidencija miopatije bila je približno 0,03%, 0,08% odnosno 0,61% pri dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima bolesnici su bili pažljivo 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 infarktomiokarda u povijesti bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 80 mg na dan (prosječno trajanje praćenja: 6,7 godina), incidencija miopatije bila je približno 1,0% naspram 0,02% u bolesnika koji su uzimali 20 mg na dan. Približno u polovici tih slučajeva miopatija je nastala tijekom prve godine liječenja. Učestalost miopatije tijekom svake sljedeće godine liječenja iznosila je približno 0,1% (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Rizik od razvoja miopatije veći je u bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg u usporedbi s drugim statinskim lijekovima sa sličnim 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 nižim dozama i kada je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika. U bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg, a trebaju uzimati i lijek koji ulazi u interakcije sa simvastatinom, treba primijeniti nižu dozu simvastatina ili neku drugu statinsku terapiju s manjom mogućnošću interakcija (vidjeti niže, *Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijom lijekova* te dijelove 4.2., 4.3. i 4.5.).

U kliničkom ispitivanju (prosječno trajanje praćenja: 3,9 godina) u kojem su bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidencija miopatije iznosila je približno 0,05% u bolesnika koji nisu Kinezi (n=7 367) u usporedbi sa 0,24% u kineskih bolesnika (n=5 468). Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez kod propisivanja simvastatina bolesnicima azijskog porijekla te je potrebno uvesti najnižu dozu.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija jetrenih OATP transportnih proteina može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može se pojaviti kao rezultat inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili u bolesnika koji su nositelji SLCO1B1 c.521T>C genotipa.

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

Mjerenje kreatin kinaze

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

Prije početka liječenja

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

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

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

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

U vrijeme liječenja

Ukoliko se u bolesnika koji uzimaju statine javi bol, slabost ili grčevi u mišićima, potrebno je izmjeriti vrijednosti kreatin kinaze. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normale), a nisu bile određivane nakon većeg napora, liječenje treba prekinuti. Ako su simptomi u mišićima ozbiljni i javljaju se svakog dana, može se razmotriti prekid liječenja čak i kada su

vrijednosti kreatin kinaze niže od 5 puta iznad gornje granice normale. Liječenje treba prekinuti ako iz bilo kojeg razloga postoji sumnja na miopatiju.

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 kreatinin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom (vidjeti dio 4.8.).

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

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

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

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

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize značajno se povećava istodobnom primjenom 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 istodobnom primjenom s gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Primjena tih lijekova 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 i rabdomiolizu, može biti povećan i kod istodobne primjene fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5.). U bolesnika s HoFH-om ovaj rizik može biti povećan kod istodobne primjene lomitapida sa simvastatinom.

Posljedično, 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 jakim CYP3A4 inhibitorima (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, terapija simvastatinom mora se prekinuti tijekom liječenja (i razmotriti primjena drugog statina).

Nadalje, potreban je oprez i kod kombinirane primjene simvastatina s nekim drugim, manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.). Potrebno je izbjeći istodobno uzimanje simvastatina i soka od grejpa.

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.).

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

Simvastatin se ne smije upotrebljavati istodobno ili tijekom sedam dana nakon prestanka terapije sustavnim oblicima fusidatne kiseline. Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje simvastatinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtno slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah potraži medicinski savjet ako primjeti ikakve simptome mišićne slabosti, boli ili pojačane osjetljivosti mišića. Liječenje statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline. U iznimnim slučajevima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teške infekcije, potreba za

istodobnom primjenom simvastatina i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo u zasebnim slučajevima i pod strogim medicinskim nadzorom.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu simvastatina u dozama većima od 20 mg na dan 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 kad 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.).

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

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). Stoga liječnici koji razmišljaju o primjeni kombinirane terapije simvastatinom i hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan) ili lijekova koji sadrže niacin trebaju pažljivo procijeniti moguću korist od liječenja u odnosu na rizike i pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma u bolesnika, kao što su bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost u mišićima, osobito tijekom prvih mjeseci liječenja i nakon povećanja doze nekog od tih lijekova.

Dodatno, u ovom ispitivanju incidencija miopatije je iznosila približno 0,24% u kineskih bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 40 mg ili ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg u usporedbi s 1,24% u kineskih bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 40 mg ili ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg primijenjenih istodobno s nikotinatnom kiselinom/laropirantom s prilagođenim otpuštanjem u dozi od 2 000 mg/40 mg. Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, zbog veće incidencije miopatije u bolesnika kineskog porijekla nego u ostalih ispitanika, 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.

Učinci na jetru

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

Prije početka liječenja simvastatinom, a i kasnije kada za to postoji klinička indikacija, preporučuje se napraviti pretrage jetrene funkcije. Bolesnici u kojih titrirana doza dosegne 80 mg na dan trebaju napraviti dodatne pretrage prije titriranja, tri mjeseca nakon titriranja na dozu od 80 mg na dan, a nakon toga periodično (npr. svakih pola godine) u prvoj godini liječenja. Posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicima u kojih dođe do porasta vrijednosti serumskih transaminaza. U tih je bolesnika potrebno odmah ponoviti pretrage, a nakon toga, pretrage češće ponavljati. Ako vrijednosti transaminaza imaju tendenciju porasta, a posebno budu li trajne i porastu li na tri puta više od gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje simvastatinom treba prekinuti. Treba imati na umu da ALT može potjecati i iz mišića pa stoga povišenje vrijednosti ALT-a i kreatin kinaze može ukazivati na miopatiju (vidjeti gore, *Miopatija/rabdomioliza*).

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

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

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.

Intersticijska plućna bolest

Pri primjeni nekih statina, uključujući simvastatin, bili su prijavljeni slučajevi intersticijske plućne bolesti, osobito pri dugotrajnom liječenju (vidjeti dio 4.8.). Obilježja bolesti mogu uključivati dispneju, neproduktivan kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Posumnja li se na razvoj intersticijske plućne bolesti, liječenje statinom mora se prekinuti.

Dijabetes melitus

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost 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 II ili višeg stupnja 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.). Adolescentice je potrebno savjetovati o odgovarajućim metodama kontracepcije u vrijeme 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

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

Farmakodinamičke interakcije

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

Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rabdomiolizu, povećava se istodobnom primjenom s fibratima. Nadalje, farmakokinetičke interakcije s gemfibrozilom povećavaju vrijednosti simvastatina u plazmi (vidjeti niže, *Farmakokinetičke interakcije* i dijelove 4.3. i 4.4.). Nema pokazatelja da je rizik od razvoja miopatije kod istodobne primjene simvastatina i fenofibrata veći od rizika povezanih s primjenom svakog lijeka zasebno. Nema odgovarajućih podataka o farmakokinetici i farmakovigilanciji za ostale fibrate. Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom simvastatina i hipolipemičkih doza niacina (≥ 1 mg/dan) (vidjeti dio 4.4.).

Farmakokinetičke interakcije

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

Interakcije lijekova povezane s povećanim rizikom od razvoja miopatije/rabdomiolize

Lijekovi koji ulaze u interakcije	Preporuke za propisivanje lijeka
Potentni inhibitori CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Primjena simvastatina je kontraindicirana.
Drugi fibrati (osim fenofibrata)	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 10 mg.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 20 mg.
Fusidatna kiselina	Ne preporučuje se sa simvastatinom.
Sok od grejpa	Treba izbjegavati sok od grejpa tijekom liječenja simvastatinom.
Niacin (nikotinatna kiselina) (≥ 1 g/dan)	Ne preporučuje se sa simvastatinom u bolesnika azijskog porijekla.
Lomitapid	U bolesnika s HoFH-om dnevna doza simvastatina ne smije biti viša od 40 mg.

Djelovanje drugih lijekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4

Simvastatin je supstrat citokroma P4503A4. Potentni inhibitori citokroma P4503A4 povećavaju rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize tako što povećavaju inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi u vrijeme liječenja simvastatinom. Među ovim inhibitorima su 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 beta-hidroksi kiselina metabolit). Telitromicin je povisio koncentraciju simvastatinske kiseline 11 puta.

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

Flukonazol

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

Ciklosporin

Rizik od razvoja miopatije/rabdomiolize povećava se istodobnom primjenom ciklosporina i simvastatina; stoga je primjena s ciklosporinom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Premda taj mehanizam nije potpuno jasan, pokazalo se da ciklosporin povećava AUC inhibitora HMG-CoA reduktaze. Porast AUC-a simvastatinske kiseline je najvjerojatnije, dijelom, posljedica inhibicije CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozil

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

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan tijekom istodobne primjene sistemske fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtno slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju. Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje simvastatinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4.).

Amiodaron

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize povećava se istodobnom primjenom amiodarona i simvastatina (vidjeti dio 4.4.). U kliničkom ispitivanju miopatija je zabilježena u 6% bolesnika koji su istodobno uzimali simvastatin u dozi od 80 mg i amiodaron. Stoga dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron ne smije biti viša od 20 mg.

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.). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena s verapamilom povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 2,3 puta, dijelom najvjerojatnije zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga, dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju verapamil ne smije biti viša od 20 mg.

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 je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena diltiazema povisila koncentraciju simvastatinske kiseline 2,7 puta, najvjerojatnije zbog

inhibicije CYP3A4. Zbog toga, dnevna doza simvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju diltiazem ne smije biti viša od 20 mg.

Amlodipin

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

Lomitapid

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

Umjereni inhibitori CYP3A4

U bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji umjereno inhibiraju CYP3A4 istodobno sa simvastatinom, osobito s višim dozama simvastatina, može postojati povećan rizik od razvoja miopatije (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

Simvastatinska kiselina supstrat je 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.).

Niacin (nikotinatna kiselina)

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

Sok od grejpa

Sok od grejpa inhibira citokrom P4503A4. Istodobnim uzimanjem simvastatina i velikih količina soka od grejpa (više od 1 litre na dan) koncentracija simvastatinske kiseline povisila se više od 7 puta. Kada se sok od grejpa uzimao samo ujutro u količini od 240 ml, a simvastatin navečer, koncentracija se povisila 1,9 puta. Stoga se u vrijeme liječenja simvastatinom mora izbjegavati uzimanje soka od grejpa.

Kolhicin

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

Rifampicin

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

Učinak simvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova

Simvastatin ne inhibira citokrom P4503A4. Stoga se ne očekuje da će utjecati na plazmatske koncentracije onih tvari koje se metaboliziraju tim putem.

Oralni antikoagulansi

Tijekom dvaju kliničkih ispitivanja, jednog na zdravim dobrovoljcima i drugog na bolesnicima s hiperkolesterolemijom, simvastatin je u dozi od 20 do 40 mg na dan umjereno pojačavao djelovanje kumarinskih antikoagulanasa: protrombinsko vrijeme, mjereno kao tzv. International Normalized Ratio (INR), povećalo se od početne vrijednosti 1,7 na 1,8 u zdravih dobrovoljaca odnosno sa 2,6 na 3,4 u

bolesnika. Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi povećanog INR-a. U bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja simvastatinom i dovoljno često u ranoj fazi liječenja kako ne bi došlo do značajnih promjena protrombinskog vremena. Kad se postigne stabilno protrombinsko vrijeme treba ga određivati periodično, u skladu s preporukama za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Isti postupak treba ponoviti u slučaju promjene doze ili prekida liječenja simvastatinom. Liječenje simvastatinom nije bilo povezano s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Simvastatin je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

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

Iako nema dokaza da je učestalost kongenitalnih anomalija u djece kod trudnica koje su primale simvastatin ili drugi lijek strukturno sličan inhibitorima HMG-CoA reduktaze različita od one zabilježene u općoj populaciji, uzimanje simvastatina u trudnoći može u fetusa smanjiti količinu mevalonata koji je važan prekursor biosinteze kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces pa bi prekid liječenja lijekovima za sniženje kolesterola tijekom trudnoće trebao imati slab utjecaj na rezultate dugotrajna liječenja primarne hiperkolesterolemije. Zbog svega navedenog, simvastatin ne smiju uzimati žene koje su trudne, koje planiraju trudnoću 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 i zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju lijek PROTECTA ne smiju dojiti (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. Ipak, prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima mora se voditi računa o tome da je nakon stavljanja lijeka u promet, u vrlo rijetkim slučajevima, bila prijavljena omaglica.

4.8. Nuspojave

Učestalost niže navedenih nuspojava koje su prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet procijenjena je na osnovu njihove učestalosti u velikim, dugoročnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanja pod nazivom '*Heart Protection Study*' (HPS) i '*Scandinavian Simvastatin Survival Study*' (4S) koja su obuhvatila 20 536 odnosno 4 444 bolesnika (vidjeti dio 5.1.). U HPS ispitivanju od niže navedenih nuspojava prijavljivane su samo ozbiljne nuspojave i mialgija, povišene vrijednosti transaminaza u serumu i kreatin kinaze. U 4S ispitivanju prijavljivane su sve niže navedene nuspojave. Nuspojave koje su u ovom sažetku svrstane u rijetke, u kliničkim ispitivanjima su se javljale s manjom ili sličnom učestalošću kao u skupini koja je primala 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 primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan (n=10 269) i u onih koji su primali placebo (n=10 267). Postotak bolesnika koji je prekinuo liječenje zbog nuspojava također je bio podjednak (4,8% u bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg i 5,1% bolesnika koji su primali placebo). U bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan učestalost miopatije bila je <0,1%. Povišene vrijednosti transaminaza (više od 3 puta iznad gornje granice normale, potvrđene ponovljenom pretragom) zabilježene su u 0,21% (n=21) bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 40 mg na dan, za razliku od 0,09% (n=9) bolesnika koji su primali placebo.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećoj učestalosti: vrlo često (>1/10), često ($\geq 1/100$ i <1/10), manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100), rijetko ($\geq 1/10000$ i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: anemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: anafilaksija.

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: nesanica.

Nepoznato: depresija.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: glavobolja, parestezija, omaglica, periferna neuropatija.

Vrlo rijetko: poteškoće s pamćenjem.

Nepoznato: miastenija gravis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

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

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis/žutica.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre sa ili bez smrtnog ishoda.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: osip, pruritus, alopecija.

Vrlo rijetko: izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom.

Poremećaji oka:

Rijetko: zamagljen vid, oštećenje vida.

Nepoznato: okularna miastenija.

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.

Vrlo rijetko: ruptura mišića.

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

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

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

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija.

Nepoznato: erekcijska disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka

Rijetko: astenija.

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

Pretrage

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

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

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

Pri primjeni nekih statina prijavljene su sljedeće nuspojave:

- poremećaji spavanja, uključujući noćne more
- spolna disfunkcija
- dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika 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 tjedana koje je uključivalo djecu i adolescente (dječaci II ili višeg stupnja 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 je bila jednaka u skupini koja je primala simvastatin i u placebo skupini. 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

Liječenje simvastatinom u dozi od 40 mg na dan značajno je, u usporedbi s placebo, smanjilo rizik od ukupne smrtnosti bez obzira na uzrok (1 328 [12,9%] bolesnika na simvastatinu naspram 1 507 [14,7%] bolesnika na placebo; $p=0,0003$), i to zbog 18%-tnog smanjenja smrtnosti uzrokovane koronarnim događajem (587 [5,7%] naspram 707 [6,9%]; $p=0,0005$; smanjenje apsolutnog rizika za 1,2%). Smanjenje broja smrti čiji uzrok nije bio povezan s kardiovaskularnim događajima nije bilo statistički značajno. Simvastatin je također smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (zbirni cilj istraživanja obuhvaćao je infarkt miokarda bez fatalnog ishoda ili koronarnu smrt) za 27% ($p<0,0001$). Simvastatin je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući premoštenje koronarnih arterija ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku), kao i potrebu za perifernim i drugim nekoronarnim zahvatima revaskularizacije za 30% ($p<0,0001$) i 16% ($p=0,006$), pojedinačno.

Simvastatin je smanjio i rizik od moždanog udara za 25% ($p<0,0001$), što se može pripisati 30%-tnom smanjenju ishemičnog moždanog udara ($p<0,0001$). Osim toga, simvastatin je u podskupini bolesnika s dijabetesom smanjio rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući i zahvate periferne revaskularizacije (kirurški zahvati ili angioplastika), amputaciju donjih udova ili ulceracije na nogama za 21% ($p=0,0293$). Smanjenje udjela događaja bilo je proporcionalno u svakoj ispitivanoj podskupini bolesnika, uključujući i one koji nisu imali koronarnu bolest, ali su imali cerebrovaskularnu bolest ili bolest perifernih arterija, muškarce i žene, one koji su pri uključivanju u ispitivanje bili stariji ili mlađi od 70 godina, one s hipertenzijom ili bez nje, i napose one koji su pri uključivanju u ispitivanje imali vrijednosti kolesterola manje od 3,0 mmol/l.

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

U kliničkom ispitivanju 'Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine' (SEARCH) procijenjen je učinak liječenja simvastatinom u dozi od 80 mg naspram doze od 20 mg (središnje vrijeme praćenja: 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (MVE; definirani kao koronarna bolest srca sa smrtnim ishodom; infarkt miokarda bez smrtnog ishoda; postupak koronarne revaskularizacije; moždani udar sa ili bez smrtnog ishoda; postupak periferne revaskularizacije) u 12 064 bolesnika s infarktom miokarda u povijesti bolesti. Nije bilo značajne razlike u učestalosti MVE između dvije skupine; simvastatin u dozi od 20 mg (n=1 553; 25,7%) naspram simvastatina u dozi od 80 mg (n=1477; 24,5%); relativni rizik 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u LDL kolesterolu između dvije skupine tijekom trajanja ispitivanja iznosila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sigurnost primjene bila je slična u obje terapijske skupine osim što je učestalost miopatije bila približno 1,0% u bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 80 mg, a samo 0,02% kod bolesnika koji su uzimali dozu od 20 mg. Približno je u polovici tih slučajeva miopatija nastala tijekom prve godine liječenja. Miopatija se tijekom svake sljedeće godine liječenja javljala s učestalošću od približno 0,1%.

Primarna hiperkolesterolemija i miješana hiperlipidemija

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Nakon 24 tjedna liječenja simvastatinom (uz povišenje doze s 10 mg na 20 mg, pa do 40 mg na dan u razmacima od 8 tjedana), simvastatin je snizio srednju vrijednost LDL kolesterola za 36,8% (placebo: povišenje 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 povišio srednju vrijednost HDL kolesterola za 8,3% (placebo 3,6%). Nisu poznati dugoročni učinci simvastatina na smanjenje kardiovaskularnih događaja u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Farmakokinetička svojstva lijeka ispitivana su u odraslih osoba. Podaci o farmakokinetici lijeka u djece i adolescenata nisu raspoloživi.

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Glavni metaboliti simvastatina u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i četiri druga aktivna metabolita. Nakon peroralne primjene radioaktivnoga simvastatina u ljudi oko 13% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom i oko 60% fecesom, tijekom 96 sati. Količina pronađena u fecesu odgovara količini apsorbiranoga lijeka izlučenog putem žuči i neapsorbiranoga lijeka. Poluvrijeme eliminacije metabolita, beta-hidroksi kiseline, nakon intravenske primjene u prosjeku iznosi 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3% intravenski primijenjene doze izlučilo mokraćom u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina ulazi u hepatocite aktivnim prijenosom preko transportnog proteina OATP1B1.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

Nositelji SLCO1B1 gena c.521T>C alela imaju manju aktivnost OATP1B1. Prosječna izloženost (AUC) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini, iznosi 120% u heterozigotnih nositelja (CT) C alela i 221% u homozigotnih nositelja (CC) C alela u odnosu na bolesnike nositelje najčešćeg genotipa (TT). C alel ima učestalost 18% u europskoj populaciji. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, što može dovesti do povećanog rizika od rabdmiolize (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

PROTECTA 10 mg tablete:

Tabletna jezgra:

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

Film ovojnica:

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

PROTECTA 40 mg tablete:

Tabletna jezgra:

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

Film ovojnica:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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 56 (4x14) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

PROTECTA 40 mg tablete: 28 (2x14) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PROTECTA 10 mg tablete: HR-H-881278319

PROTECTA 20 mg tablete: HR-H-694489524

PROTECTA 40 mg tablete: HR-H-968154369

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09.08.2006./30.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2023.