

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

HOLLESTA
10 mg film tablete
20 mg film tablete
40 mg film tablete
simvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hollesta 10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg simvastatina.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: jedna tableta sadrži 64,63 mg laktoze, monohidrat.

Hollesta 20 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg simvastatina.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: jedna tableta sadrži 129,26 mg laktoze, monohidrat.

Hollesta 40 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 40 mg simvastatina.

Pomoćne supstance poznatim djelovanjem: jedna tableta sadrži 258,52 mg laktoze, monohidrat.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete, crvenoružičaste boje, sa prelomnom crtom na jednoj strani.

Prelomna crta se može koristiti za podjelu tablete na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Liječenje primarne hiperholesterolemije ili miješane dislipidemije, kao dopuna režimu ishrane, kada nema zadovoljavajućeg odgovora na režim ishrane i druge nefarmakološke metode (npr. fizička aktivnost, redukcija tjelesne težine).

Liječenje homozigotne porodične hiperholesterolemije kao dodatak režimu ishrane i drugim metodama za snižavanje lipida (npr. LDL afereza) ili kada ovakve metode nisu odgovarajuće.

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

Smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa jasnim aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima ili dijabetes melitusom, bilo sa normalnim ili povećanim nivoom holesterola, kao dodatak korekcije ostalih faktora rizika i ostaloj kardioprotektivnoj terapiji (pogledati dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Simvastatin se primjenjuje u rasponu doza od 5 mg/dan do 80 mg/dan, oralno, kao pojedinačna doza, koja se uzima uveče. Podešavanje doze, ukoliko je potrebno, treba činiti u intervalima ne kraćim od četiri sedmice, do maksimalne doze od 80 mg/dan, koja se uzima kao pojedinačna doza uveče.

Doza od 80 mg preporučuje se samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom i visokim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija, kada nisu postignuti željeni terapijski rezultati terapijom nižim dozama i kada se očekuje da korist od terapije bude veća od mogućih rizika (pogledati dio 4.4. i 5.1).

Hiperholesterolemija

Pacijenti treba da započnu sa standardnim režimom ishrane za snižavanje vrijednosti holesterola prije početka liječenja lijekom Hollesta, te nastave ovaj režim ishrane i za vrijeme liječenja. Uobičajena početna doza je 10 mg/dan do 20 mg/dan primijenjeno kao jedna dnevna doza, uveče. Kod pacijenata koji zahtijevaju značajnije smanjenje vrijednosti LDL holesterola (više od 45%) liječenje se može započeti sa 20 mg/dan do 40 mg/dan primijenjeno kao pojedinačna doza, uveče. Prilagođavanje doziranja, ukoliko je potrebno, treba sprovesti kao što je gore navedeno.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Na osnovu rezultata kontrolisanih kliničkih ispitivanja, preporučena početna doza lijeka Hollesta iznosi 40 mg/dan, jednom dnevno, uveče. Lijek Hollesta, kod ovih pacijenata, treba primijeniti kao dodatnu terapiju drugim metodama za snižavanje vrijednosti lipida (kao na primjer LDL aferezi), ili ako takve metode nije moguće sprovesti.

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

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

Kod pacijenata sa visokim rizikom od nastanka koronarne srčane bolesti (sa hiperlipidemijom ili bez hiperlipidemije) uobičajena doza lijeka Hollesta je 20 mg/dan do 40 mg/dan primijenjeno kao pojedinačna doza, uveče. Liječenje treba započeti zajedno sa dijetom i fizičkom aktivnošću.

Prilagođavanje doziranja, ukoliko je potrebno, treba napraviti kao što je navedeno gore.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Lijek Hollesta je efikasan kada se primjenjuje sam ili u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina. Lijek se mora uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline.

Kod pacijenata koji istovremeno sa lijekom Hollesta uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (pogledati dio 4.3) ili fenofibrata, doza lijeka Hollesta ne smije biti veća od 10 mg/dan. Kod pacijenata koji istovremeno sa lijekom Hollesta uzimaju amiodaron, amlodipin, diltiazem, verapamil ili lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, doza lijeka Hollesta ne bi smjela prelaziti 20 mg/dan (pogledati dio 4.4 i 4.5).

Renalna insuficijencija

Kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) treba pažljivo razmotriti primjenu doza većih od 10 mg/dan, a ako se one procijene kao nužne, treba ih primijeniti uz oprez.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doziranja.

Pedijatrijska populacija

Kod djece i adolescenata (dječaci u II ili višem stadijumu prema Tannerovoj ljestvici seksualnog sazrijevanja, djevojčice najmanje jednu godinu nakon prve menstruacije, u uzrastu od deset do 17 godina) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajena preporučena početna doza simvastatina je 10 mg jednom dnevno, uveče. Prije započinjanja liječenja simvastatinom djeca i adolescenti treba da budu na standardnom režimu ishrane za snižavanje vrijednosti holesterola i nastaviti ovaj režim ishrane tokom terapije simvastatina.

Preporučeni raspon doza iznosi od 10 mg/dan do 40 mg/dan, a maksimalna preporučena doza je 40 mg/dan. Doziranje je potrebno prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa preporučenim

terapijskim ciljem, a u skladu sa preporukama za liječenje pedijatrijskih pacijenata (pogledati dijelove 4.4. i 5.1). Doze treba prilagođavati u razmacima od četiri sedmice ili više. Iskustva o primjeni simvastatina kod djece prije puberteta su ograničena.

Način primjene

Lijek Hollesta je namijenjen za oralnu primjenu. Lijek Hollesta se može primjenjivati kao pojedinačna doza, uveče.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na simvastatin ili na bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.
- Aktivna bolest jetre ili nerazjašnjeno stalno povećanje vrijednosti transaminaza u serumu.
- Trudnoća i dojenje (pogledati dio 4.6).
- Istovremena primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (supstance koje povećavaju AUC približno pet puta ili više) (npr. itakonazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazol, inhibitora HIV proteaze [npr. nelfinavir], boceprevira, telaprevira, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, nefazodona, lijekovi koji sadrže kobicistat), (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).
- Istovremena primjena sa gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (pogledati dijelove 4.4. i 4.5).
- Istovremena primjena lomitapida sa dozama lijeka simvastatin > 40 mg kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (pogledati dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Miastenija gravis

U nekoliko slučajeva je zabilježeno da statini indukuju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Hollesta 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 drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, povremeno mogu izazvati miopatiju, koja se ispoljava kao bol u mišićima, osjetljivosti ili slabost udružena sa povišenim nivoima kreatin kinaze (CK), za deset puta veće od gornjih granica normalnih vrijednosti. Miopatija ponekad dobija oblik rabdomiolize sa akutnom renalnom insuficijencijom ili bez nje, koja se javlja sekundarno kao posljedica mioglobinurije, i veoma rijetko može dovesti do smrtnog ishoda.

Rizik od razvoja miopatije raste sa porastom vrijednosti inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi, (tj. povišene koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi), što djelimično može biti posljedica interakcije lijekova koji interferiraju sa metabolizmom simvastatina i/ili putevima transporta (pogledati dio 4.5).

Kao i tokom primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od miopatije/rabdomiolize zavisi od primijenjene doze. U bazi podataka iz kliničkih ispitivanja kojima je obuhvaćeno 41.413 pacijenata liječenih simvastatinom, od kojih je 24.747 (oko 60%) učestvovalo u studijama koje su imali medijanu perioda praćenja od najmanje četiri godine, učestalost miopatije iznosila je oko 0,03% kod onih koji su uzimali dozu od 20 mg dnevno, 0,08% kod onih koji su uzimali 40 mg dnevno i 0,61% kod onih koji su uzimali 80 mg dnevno. Tokom ispitivanja pacijenti su bili pažljivo praćeni, a neki od lijekova koji stupaju u interakciju sa simvastatinom su bili isključeni.

U kliničkom ispitivanju u kojem su pacijenti sa istorijom infarkta miokarda liječeni simvastatinom u dozi od 80 mg/dan (prosječno vrijeme praćenja iznosilo je 6,7 godina), incidencija pojave miopatije bila je otprilike 1% u poređenju sa 0,02% kod pacijenata liječenih dozom od 20 mg/dan. Otprilike pola ovih slučajeva miopatija dogodilo se tokom prve godine liječenja. Incidencija pojave miopatije tokom svake sljedeće godine liječenja bila je otprilike 0,1% (pogledati dijelove 4.8 i 5.1).

Rizik od razvoja miopatije je veći kod pacijenata koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg u poređenju sa

drugim režimima liječenja zasnovane na statinima sa sličnim efikasnošću na snižavanje vrijednosti LDL holesterola. Stoga se doza simvastatina od 80 mg smije primjenjivati samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom, a koji imaju visoki rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija kod kojih terapijski cilj nije postignut nižim dozama i kada je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika. Kod pacijenata koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg, a treba da uzimaju i neki drugi lijek koji stupa u interakciju sa simvastatinom, potrebno je primijeniti nižu dozu simvastatina ili neki alternativni režim liječenja zasnovan na statinima sa manjim potencijalom od razvoja interakcije sa drugim lijekovima (pogledati dio *Mjere potrebne za smanjenje rizika od razvoja miopatije uzrokovane interakcijom lijekova* i dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

U kliničkom ispitivanju (srednjeg vremena praćenja: 3,9 godina) koje je uključivalo pacijente sa visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti, koji su bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan, incidenca pojave miopatije je iznosila približno 0,05% kod pacijenata koji nisu Kinezi (n=7367) u poređenju sa 0,24% kod pacijenata kineskog porijekla (n=5468). Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez prilikom propisivanja simvastatina pacijentima azijskog porijekla, a terapiju započeti sa najnižom potrebnom dozom.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija OATP transportnih proteina jetre može povećati sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povećati rizik od pojave miopatije i rhabdomiolize. Smanjena funkcija se može javiti kao posljedica inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili kod pacijenata koji su nosioci SLCO1B1 c.521T>C genotipa.

Pacijenti koji nose alel gena SLCO1B1 (c.521T>C) koji kodira manje aktivni protein OATP1B1 imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povišen rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezan sa visokom dozom (80 mg) simvastatina iznosi oko 1% generalno, bez genetskog testiranja. Na osnovu rezultata ispitivanja SEARCH, nosioci homozigotnog alela C (koji se još zovu CC) liječeni simvastatinom sa dozom od 80 mg imaju 15% rizika od miopatije unutar jedne godine, dok je taj rizik za nosioce heterozigotnog alela C (CT) 1,5%. Odgovarajući rizik je 0,3% kod pacijenata koji imaju najčešći genotip (TT) (pogledati dio 5.2). Kad je dostupna, genotipizacija za utvrđivanje prisutnosti alela C treba uzeti u obzir kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg pojedinim pacijentima, a visoke doze izbjegavati kod onih kod kojih se pronade da nose genotip CC. Međutim, odsutnost ovog gena nakon genotipizacije ne isključuje miopatiju koja i dalje može nastati.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi smjela mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti ili u situacijama kada je ona iz nekog razloga povećana, jer je tada interpretacija rezultata otežana. Ukoliko je nivo CK značajno povećan na početku terapije (više od pet puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje je potrebno ponoviti za pet do sedam dana da bi se potvrdili rezultati.

Prije početka liječenja

Sve pacijente koji započinju liječenje simvastatinom ili one kojima se povećavaju doze simvastatina, potrebno je upozoriti na rizik od pojave miopatije, te savjetovati da se u slučaju neobjašnjivog bola u mišićima, osjetljivosti i slabosti mišića odmah jave ljekaru.

Posebno treba biti oprezan kod pacijenata kod kojih postoje predisponirajući faktori za razvoj rhabdomiolize. Stoga da bi se utvrdila referentna početna vrijednost, CK se treba mjeriti prije početka liječenja u sljedećim situacijama:

- stariji pacijenti (≥ 65 godina),
- pacijenti ženskog pola,
- oštećenje funkcije bubrega,
- nekontrolisani hipotiroidizam,
- nasljedni mišićni poremećaji u ličnoj ili porodičnoj anamnezi,
- anamnestički podatak o ranijoj pojavi mišićne toksičnosti prilikom upotrebe statina ili fibrata.
- zloupotreba alkohola.

U takvim slučajevima potrebno je razmotriti rizik liječenja u odnosu na moguću korist, a preporučeno je i

kliničko posmatranje. U slučaju da je pacijent imao iskustva sa mišićnim poremećajima usljed upotrebe fibrata ili statina, liječenje sa istom grupom lijekova treba započeti sa velikim oprezom. Ako su vrijednosti CK značajno povišene na početku terapije (više od pet puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), ne bi trebalo započeti liječenje.

Tokom liječenja

Ukoliko se kod pacijenata za vrijeme liječenja simvastatinom pojave bol u mišićima, slabost ili grčevi u mišićima, potrebno je provjeriti nivo CK. Ukoliko se pokaže da su vrijednosti značajno povišene (više od pet puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), u odsustvu intenzivnih fizičkih aktivnosti kao uzroka povišenja, liječenje je potrebno prekinuti. Ukoliko su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su vrijednosti CK i manje od pet puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja. Ukoliko se iz bilo kojeg drugog razloga sumnja na miopatiju, potrebno je prekinuti liječenje.

Postoje vrlo rijetki slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) za vrijeme ili nakon tretmana sa nekim statinima. IMNM je klinički okarakterisana kao: uporna proksimalna slabost mišića sa povišenim vrijednostima kreatin kinaze u serumu, koja je prisutna i nakon prekida terapije statinima (pogledati dio 4.8).

Ukoliko se simptomi povuku i CK vrijednosti vrata na normalu, može se ponovno započeti liječenje sa istim lijekom, ili alternativnog statina u najnižoj mogućoj dozi, ali uz veliki oprez.

Primijećena je veća učestalost miopatije kod pacijenata liječenih dozom simvastatina do 80 mg/dan (pogledati dio 5.1). Kod tih pacijenata preporučuje se periodično mjerenje vrijednosti CK da bi se prepoznali subklinički slučajevi miopatije. Uprkos takvom pojačanom nadzoru, mogućnost razvoja miopatije se ne može u potpunosti isključiti.

Liječenje simvastatinom potrebno je privremeno prekinuti na nekoliko dana prije planiranog većeg hirurškog zahvata ili u slučaju bilo kakvog hitnog medicinskog stanja ili kada je hirurški zahvat hitno potreban.

Mjere potrebne za smanjenje rizika od razvoja miopatije uzrokovane interakcijom lijekova (pogledati i dio 4.5)

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize je značajno povećan prilikom istovremene primjene simvastatina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazol, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, inhibitorima HIV proteaze [npr. nelfinavirom], boceprevirom, telaprevirom, nefazodonom, lijekovi koji sadrže kobicistat), kao i sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Istovremena primjena ovih lijekova sa simvastatinom je kontraindikovana (pogledati dio 4.3).

Rizik od miopatije i rabdomiolize je takođe povećan pri istovremenoj primjeni simvastatina u određenim dozama i amiodarona, amlodipina, verapamila ili diltiazema (pogledati dijelove 4.2 i 4.5). Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan pri istovremenoj primjeni statina i fusidinske kiseline (pogledati dio 4.5). Kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, ovaj rizik može biti povećan kod istovremene primjene lomitapida sa simvastatinom.

Prema tome, što se tiče CYP3A4 inhibitora, istovremena primjena simvastatina sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazol, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovi koji sadrže kobicistat je kontraindikovana (pogledati dijelove 4.3 i 4.5). Ukoliko je neizbježno liječenje sa snažnijim CYP3A4 inhibitorima (supstance koje povećavaju AUC približno pet puta ili više) liječenje simvastatinom potrebno je prekinuti (i razmotriti primjena alternativnog statina) dok se terapija tim lijekom ne završi. Takođe, potreban je oprez prilikom kombinacije simvastatina sa manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (pogledati dijelove 4.2 i 4.5). Potrebno je izbjegavati istovremeni unos soka od grejfruta sa simvastatinom.

Primjena simvastatina sa gemfibrozilom je kontraindikovana (pogledati dio 4.3). Zbog povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize, dnevna doza simvastatina ne smije biti veća od 10 mg kod pacijenata koji simvastatin uzimaju sa drugim fibratima, osim fenofibratom (pogledati dijelove 4.2 i 4.5). Potreban je oprez prilikom propisivanja fenofibrata sa simvastatinom, budući da svaki od njih pojedinačno može uzrokovati miopatiju.

Lijek Hollesta se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili sedam dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je primjena sistemske fusidinske kiseline neophodna, terapiju simvastatinom treba prekinuti sve dok se fusidinska kiselina primjenjuje. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su uzimali ovu kombinaciju (vidi dio 4.5). Pacijentima treba savjetovati da odmah traže medicinski savjet ako primjete bilo kakav simptom mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti. Statinska terapija se ponovo može uključiti sedam dana nakon primjenjene zadnje doze fusidinske kiseline. U posebnim okolnostima, gdje je potrebna produžena sistemska terapija fusidinskom kiselinom (npr. za liječenje teških infekcija), istovremena primjena simvastatina i fusidinske kiseline se treba posebno razmatrati za svaki slučaj i uz pažljiv medicinski nadzor.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu simvastatina u dozama većim od 20 mg dnevno zajedno sa amiodaronom, amlodipinom, diltiazemom ili verapamilom. Kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, istovremena primjena simvastatina u dozama višim od 40 mg na dan sa lomitapidom se mora izbjegavati (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Pacijenti koji istovremeno sa simvastatinom uzimaju druge lijekove koji su umjereni inhibitori CYP3A4, naročito kada je riječ o većim dozama simvastatina, mogu imati povišeni rizik od razvoja miopatije. Kada se simvastatin istovremeno primjenjuje sa umjerenim inhibitorima CYP3A4 (supstance koje povećavaju AUC približno 2 do 5 puta), prilagođavanje doze simvastatina može biti neophodno. Za određene umjerene CYP3A4 inhibitore kao što je npr. diltiazem, preporučena je maksimalna doza simvastatina od 20 mg (pogledati dio 4.2).

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

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani sa istovremenom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i niacina (nikotinske kiseline) u dozama koje snižavaju nivo lipida (≥ 1 g/dan), a svaki od njih može uzrokovati miopatiju kada se koristi kao samostalna terapija.

U kliničkom ispitivanju (srednjeg vremena praćenja: 3,9 godina) koje je uključivalo pacijente sa visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti i dobro kontrolisanim vrijednostima LDL holesterola sa simvastatinom u dozi od 40 mg na dan sa ezetimibom u dozi od 10 mg ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih ishoda kad su se dodavale hipolipemičke doze (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline). Stoga, ljekari koji razmatraju uvođenje kombinovane terapije simvastatinom i niacinom (nikotinskom kiselinom) u dozama koje snižavaju nivo lipida (≥ 1 g/dan), ili proizvodima koji sadrže niacin, treba pažljivo da odmjere moguću korist u odnosu na rizik, te pažljivo prate pacijente na svaki znak ili simptom bola u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića, posebno tokom prvih mjeseci terapije i prilikom povećanja doze bilo kojeg od spomenutih lijekova.

Osim toga, u ovom ispitivanju je incidenca miopatije iznosila približno 0,24 % kod pacijenata kineskog porijekla koji su koristili simvastatin u dozi od 40 mg ili kombinaciju ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg u poređenju sa 1,24% kod pacijenata kineskog porijekla koji su zajedno sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili kombinacijom ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg istovremeno koristili i kombinaciju

nikotinska kiselina modifikovanog oslobađanja/laropipranat u dozi od 2.000 mg/40 mg. Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, zbog veće incidence miopatije kod pacijenata kineskog nego kod ne-kineskog porijekla, ne preporučuje se istovremena primjena simvastatina sa hipolipemičkim dozama (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) kod pacijenata azijskog porijekla.

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

Daptomicin

Zabilježeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom) koji se istovremeno primjenjuju sa daptomicinom. Treba biti oprezan prilikom propisivanja inhibitora redukcije HMG-CoA zajedno sa daptomicinom, jer oba lijeka mogu izazvati miopatiju i/ili rabdomiolizu ako se uzimaju odvojeno. Treba razmotriti privremeno obustavljanje lijeka Hollesta kod pacijenata koji uzimaju daptomicin, osim ako koristi od istovremene primjene ne prevaziđu rizik. Potražite informacije o propisivanju daptomicina da biste dobili dalje informacije o ovoj potencijalnoj interakciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom) i za dalje smjernice vezane za praćenje. (vidjeti dio 4.5.)

Efekti na jetru

Tokom kliničkih ispitivanja kod nekoliko odraslih pacijenata koji su primali simvastatin zabilježeno je stalno povišenje serumskih transaminaza (do tri puta više od gornje granice normalnih vrijednosti.) Nakon prekida ili privremenog obustavljanja primjene simvastatina vrijednosti serumskih transaminaza polagano su se vratile na nivoe prije terapije.

Preporučuje se sprovesti ispitivanja funkcije jetre prije početka liječenja, te kasnije kada je to klinički indikovano. Kod pacijenata kod kojih se doza titrira do 80 mg/dan, potrebno je analizirati funkciju jetre prije titracije, tri mjeseca nakon titracije doziranja do 80 mg/dan, a nakon toga periodično (npr. svakih šest mjeseci) tokom prve godine liječenja. Posebna pažnja mora biti usmjerena na pacijente kod kojih je tokom liječenja došlo do porasta vrijednosti serumske transaminaze i kod ovih pacijenata pretrage treba odmah ponoviti, a zatim ih češće sprovesti. Ukoliko se pokaže da vrijednosti transaminaza rastu, a posebno ako taj porast dosegne vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti i ostaju kontinuirano povećane, potrebno je prekinuti liječenje simvastatinom. Treba imati na umu da ALT može poticati i iz mišića, pa stoga povećanje vrijednosti ALT-a i kreatin kinaze može ukazivati na prisustvo miopatije (pogledati gore, *Miopatija/rabdomioliza*).

Kod pacijenata koji uzimaju statine, uključujući i simvastatin, postmarketinški prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja jetre sa smrtnim ishodom ili bez njega. Ako se tokom liječenja Hollestom pojavi teško oštećenje jetre sa kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija ili žutica, liječenje treba odmah prekinuti. Ako se ne utvrdi njihov uzrok, ne smije se ponovno započeti liječenje statinima.

Simvastatin je potrebno koristiti sa oprezom kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola.

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje lipida, tokom liječenja simvastatinom prijavljeno je umjereno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza (manje od tri puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti). Te promjene javile su se ubrzo nakon početka liječenja simvastatinom, često su bile prolaznog karaktera, bez ikakvih drugih simptoma i ne zahtijevaju obustave terapije.

Šećerna bolest

Neki dokazi upućuju na to da statini kao klasa povećavaju nivo glukoze u krvi, te kod nekih pacijenata, sa povećanim rizikom od pojave dijabetesa u budućnosti, mogu dovesti do pojave hiperglikemije koja zahtijeva odgovarajuće mjere liječenja. Međutim smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina nadmašuje rizik nastanka dijabetesa, te nije razlog za prekid liječenja statinima. Pacijente sa povećanim rizikom za dijabetes (glukoza natašte 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pažljivo pratiti, klinički i biohemijski, saglasno nacionalnim smjernicama.

Intersticijska bolest pluća

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća tokom liječenja nekim statinima, uključujući i simvastatin, posebno kod dugotrajnog liječenja (pogledati dio 4.8). Simptomi ove bolesti uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i poremećaj opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine i povišenu telesnu temperaturu). Ako se sumnja na razvoj intersticijske plućne bolesti, liječenje statinom treba prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Na osnovu rezultata kontrolisanog kliničkog ispitivanja sprovedenog na pacijentima uzrasta od deset do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (dječaci u II ili višem stadiju prema Tannerovoj ljestvici seksualnog sazrijevanja, a djevojčice barem jednu godinu nakon prve menstruacije) procijenjena je sigurnost i efikasnost primjene simvastatina.

Zaključak je da je profil neželjenih iskustava uopšteno bio sličan kod pacijenata liječenih simvastatinom i onih koji su primali placebo.

Doze veće od 40 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

U ovoj ograničenoj kontrolisanoj studiji, nije bilo vidljivih efekta na rast i spolno sazrijevanje kod adolescenata oba pola, kao ni na efekat na dužinu menstrualnog ciklusa kod djevojčica (pogledati dijelove 4., 4.8 i 5.1). Djevojke adolescentnog uzrasta je potrebno savjetovati o primjeni odgovarajuće metode kontracepcije tokom liječenja simvastatinom (pogledati dijelove 4.3 i 4.6). Kod pacijenata mlađih od 18 godina nisu proučavane efikasnosti i sigurnosti primjene lijeka tokom perioda dužeg od 48 nedelja, a isto tako nepoznati su dugotrajni efekti liječenja simvastatinom na fizičko, intelektualno i seksualno sazrijevanje. Primjeni simvastatina nije ispitivana kod pacijenata mlađih od deset godina, niti kod djece prije puberteta, te djevojčica prije prve menstruacije.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Višestruki mehanizama mogu doprinijeti potencijalnim interakcijama sa inhibitorima HMG Co-A reduktaze. Lijekovi ili biljni proizvodi koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili puteve transporta (npr. OATP1B) mogu povećati koncentraciju simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi i mogu dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Potrebno je provjeriti informacije o propisivanju svih istovremeno primjenjenih lijekova kako bi ste dobili dodatne informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili potencijalom za promjene enzima ili transportera i moguće prilagođavanje dozi i režima.

Studije interakcije rađene su samo na odraslim ispitanicima.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije sa lijekovima koji snižavaju nivo lipida i mogu uzrokovati miopatiju kada se primjenjuju kao monoterapija.

Rizik od razvoja miopatije, uključujući i rabdomiolizu je povećan prilikom istovremene primjene sa fibratima. Osim toga, dolazi do farmakokinetičke interakcije sa gemfibrozilom, što rezultira povećanjem koncentracije simvastatina u plazmi (pogledati pod *Farmakokinetičke interakcije*, te dijelove 4.3 i 4.4). Prilikom istovremene primjene simvastatina i fenofibrata nema dokaza da rizik miopatije premašuje zbir individualnih rizika za svaki lijek pojedinačno. Nisu dostupni odgovarajući farmakovigilancijski i farmakokinetički podaci za ostale fibrate. Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani sa istovremenom primjenom simvastatina i niacina (nikotinske kiseline) u dozama koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g/dan), (pogledati dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Preporuke propisivanja za lijekova koji stupaju u interakciju sa simvastatinom sažete su u sljedećoj tabeli

(dodatni detalji dostupni su u tekstu), (pogledati i dijelove 4.2, 4.3. i 4.4).

Interakcije lijekova povezane sa povećanim rizikom od pojave miopatije/rabdomiolize	
Lijekovi koji stupaju u interakciju	Preporuke za propisivanje
Snažni CYP3A4 inhibitori: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindikovani sa simvastatinom
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Ne smije se prekoračiti doza od 10 mg simvastatina dnevno
Fusidinska kiselina	Ne preporučuje se istovremena primjena sa simvastatinom
Niacin (nikotinska kiselina) (≥ 1 g/dan)	Ne preporučuje se primjena sa simvastatinom kod pacijenata azijskog porijekla
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg simvastatina dnevno.
Lomitapid	Kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dnevna doza simvastatina ne smije biti veća od 40 mg
Daptomicin	Treba razmotriti privremeno obustavljanje terapije simvastatinom kod pacijenata koji uzimaju daptomicin, osim ako koristi od istovremene primjene ne prevazilaze rizik (pogledati dio 4.4)
Tikagrelor	Doze veće od 40 mg simvastatina dnevno nisu preporučljive
Sok od grejfruta	Izbjegavati sok od grejfruta tokom liječenja simvastatinom

Efekti ostalih lijekova na simvastatin:

Interakcije koje se odnose na CYP3A4

Simvastatin je supstrat citohroma P450 3A4. Snažni inhibitori citohroma P450 3A4 povećavaju rizik od miopatije i rabdomiolize, povećavajući koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze odnosno njegovu inhibitornu aktivnost 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. Istovremeno uzimanje itrakonazola za deset puta povećava nivo simvastatinske kiseline (aktivni metabolit β -hidroksi kiseline). Telitromicin uzrokuje za oko 11 puta veću izloženost simvastatinskoj kiselinu.

Stoga je istovremena primjena sa itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat je kontraindicirana kao i sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazol (pogledati dio 4.3).

Ukoliko je liječenje sa snažnih CYP3A4 inhibitora (supstance koje povećavaju AUC približno 5 ili više puta) neophodno, liječenje sa simvastatinom potrebno je privremeno obustaviti (razmotriti primjenu alternativnog statina) za vrijeme trajanja liječenja. Oprez je potreban prilikom kombinovanja sa manje potentnim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ili diltiazemom (pogledati dijelove 4.2. i 4.4).

Flukonazol

Prijavljeni su rijetki slučajevi rabdomiolize povezani sa istovremenom primjenom simvastatina i flukonazola (pogledati dio 4.4).

Ciklosporin

Rizik od miopatije/rabdomiolize je povećan prilikom istovremene primjene sa ciklosporinom, stoga je istovremena primjena sa ciklosporinom kontraindicirana (pogledati dijelove 4.3. i 4.4).

Iako mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, pokazalo se da ciklosporin povećava AUC (površinu ispod krivulje) inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pretpostavlja se da je povećanje AUC-a simvastatinske kiseline djelimično uzrokovano inhibicijom CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik od miopatije/rabdomiolize je povećan prilikom istovremene primjene danazola sa većim dozama simvastatina; stoga je istovremena primjena sa danazolom kontraindicirana (pogledati dijelove 4.3. i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline 1,9 puta, vjerovatno usljed inhibicijom puta glukuronidacije i/ili OATP1B1 (pogledati dijelove 4.3. i 4.4). Istovremena primjena sa gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidinska kiselina

Rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu može se povećati prilikom istovremene sistemske primjene fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bila ona farmakokinetička ili farmakodinamička, ili i jedna i druga) je za sada nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji uzimaju ovu kombinaciju. Istovremena primjena ove kombinacije može prouzročiti povišene koncentracije oba lijeka u plazmi.

Ako je terapija sa sistemskom fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju simvastatinom treba prekinuti sve dok se fusidinska kiselina primjenjuje. **Isto tako pogledati dio 4.4.**

Amiodaron

Rizik od miopatije i rabdomiolize je povećan prilikom istovremene primjene amiodarona sa simvastatinom (pogledati dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju, miopatija je zabilježena kod 6% pacijenata koji su istovremeno uzimali 80 mg simvastatina i amiodaron. Stoga, doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg dnevno kod pacijenata koji istovremeno uzimaju amiodaron.

Blokatori kalcijevih kanala

- *Verapamil*

Rizik od miopatije i rabdomiolize je povećan prilikom istovremene primjene 40 mg ili 80 mg simvastatina i verapamila (pogledati dio 4.4). Prema rezultatima farmakokinetičke studije, primjena kombinacije simvastatina i verapamila povećava izloženost simvastatinske kiseline 2,3 puta, vjerovatno zbog inhibicije CYP3A4. Stoga, doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg dnevno kod pacijenata koji istovremeno uzimaju verapamil.

- *Diltiazem*

Rizik od miopatije i rabdomiolize je povećan prilikom istovremene primjene diltiazema i simvastatina u dozi od 80 mg (pogledati dio 4.4). U farmakokinetičkim ispitivanjima, istovremena primjena diltiazema uzrokovala je oko 2,7 puta veću izloženost simvastatinskoj kiselini, vjerojatno zbog inhibicije CYP3A4. Stoga doza simvastatina ne smije prelaziti 20 mg dnevno kod pacijenata koji se istovremeno liječe i diltiazemom.

- *Amlodipin*

Kod pacijenata istovremeno liječenih amlodipinom i simvastatinom povećan je rizik od miopatije. Prema podacima jedne farmakokinetičke studije, istovremena primjena amlodipina povećava izloženost simvastatinskoj kiselini 1,6 puta. Stoga doza simvastatina ne smije biti veća od 20 mg/dan kod pacijenata koji istovremeno uzimaju amlodipin.

Lomitapid

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

Umjereni inhibitori CYP3A4

Kod pacijenata koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da imaju umjereni inhibični efekat na CYP3A4 istovremeno sa simvastatinom, posebno sa višim dozama simvastatina, može postojati povećan rizik od razvoja miopatije (vidi dio 4.4).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

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

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

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

Niacin (nikotinska kiselina)

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize su bili povezani sa istovremenom primjenom simvastatina i niacina (nikotinske kiseline) u dozama koje utiču na nivo lipida (≥ 1 g/dan). Na osnovu podataka jedne farmakokinetičke studije, tokom jednokratne primjene 20 mg simvastatina i 2 g niacina (oblik sa produženim oslobađanjem) došlo je do umjerenog povećanja površine ispod krivulje (AUC) simvastatina i simvastatinske kiseline te C_{max} plazma koncentracije simvastatinske kiseline.

Tikagrelor

Istovremena primjena tikagrelora sa simvastatinom povećala je C_{max} simvastatina za 81% i AUC za 56% i povećala C_{max} simvastatinske kiseline za 64% i AUC za 52%, pri čemu je pojedinačno povećanje bilo 2 do 3 puta. Istovremena primjena tikagrelora sa dozama simvastatina većim od 40 mg dnevno mogla bi izazvati neželjene reakcije simvastatina i treba ih odmjeriti u odnosu na moguću korist. Nije bilo uticaja simvastatina na nivo tikagrelora u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena tikagrelora sa dozama simvastatina većim od 40 mg.

Sok od grejpfruta

Sok od grejpfruta inhibira citohrom P450 3A4. Istovremeno unos velike količine soka od grejpfruta (više od 1 L dnevno) zajedno sa simvastatinom može dovesti do sedam puta veće izloženosti simvastatinskoj kiselini. Unos 240 ml soka od grejpfruta ujutro i simvastatina uveče takođe rezultira porastom izloženosti od 1,9 puta. Stoga je potrebno izbjegavati unos soka od grejpfruta za vrijeme liječenja simvastatinom.

Kolhicin

Postoje izvještaji o miopatiji i rabdomiolizi koji su povezani sa istovremenom primjenom kolhicina i simvastatina kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje takvih pacijenata.

Daptomicin

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može se povećati istovremenom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin) i daptomicina (pogledati dio 4.4).

Rifampicin

Budući da je rifampicin snažan CYP3A4 induktor, kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze), može doći do gubitka efikasnosti simvastatina. U farmakokinetičkoj studiji kod zdravih dobrovoljaca, površina ispod krivulje (AUC) za koncentraciju simvastatinske kiseline u plazmi bila je smanjena za 93% tokom istovremene primjene rifampicina.

Efekat simvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova:

Simvastatin nema inhibicijski efekat na citohrom P450 3A4. Stoga se ne očekuje da simvastatin utiče na plazmatske koncentracije supstancija koje se metabolizuju putem citohkroma P450 3A4.

Oralni antikoagulansi

U dva klinička ispitivanja, jedno kod zdravih dobrovoljaca, a drugo kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, simvastatin u dozi od 20 mg do 40 mg dnevno umjereno je potencirao efekat kumarinskih antikoagulansa: protrombinsko vrijeme, izraženo kao INR (*International Normalized Ratio*), bilo je povećano sa početnih vrijednosti 1,7 na 1,8 kod zdravih dobrovoljaca, odnosno od 2,6 na 3,4 kod ispitivanih pacijenata sa hiperholesterolemijom. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi povećanja INR-a. Kod pacijenata koji primaju kumarinske antikoagulanse, potrebno je odrediti protrombinsko vrijeme prije početka liječenja simvastatinom i dovoljno često tokom početne faze liječenja da bi se osigurali 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 pacijente koji primaju kumarinske antikoagulanse. Ukoliko se doza simvastatina mijenja ili se liječenje prekida, potrebno je ponoviti isti postupak. Liječenje simvastatinom nije bilo povezano sa krvarenjima ili promjenama protrombinskog vremena kod pacijenata koji ne uzimaju antikoagulanse.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba simvastatina je kontraindikovana za vrijeme trudnoće (pogledati dio 4.3).

Sigurnost primjene kod trudnica nije utvrđena. Nisu sprovedena kontrolisana klinička ispitivanja sa simvastatinom kod trudnica. Rijetko su zabilježene kongenitalne malformacije nakon intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ipak, analiza približno 200 prospektivno praćenih trudnoća koje su bile izložene simvastatinu ili drugom srodnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze tokom prvog tromjesečja trudnoće, pokazala je približno istu incidenciju kongenitalnih anomalija u poređenju sa onom u opštoj populaciji. Ovaj broj trudnoća bio je statistički dovoljan da se isključi 2,5 puta ili veće povećanje kongenitalnih anomalija u odnosu na uobičajenu incidenciju.

Iako nema dokaza da je učestalost kongenitalnih anomalija kod djece čije su majke tokom trudnoće uzimale simvastatin ili drugi lijek srodan inhibitorima HMG CoA reduktaze, različita od one zabilježene u opštoj populaciji, uzimanje simvastatina tokom trudnoće može kod fetusa smanjiti količinu mevalonata koji je prekursor u sintezi holesterola. Ateroskleroza je hroničan proces i obično bi prekid primjene lijekova za snižavanje lipida tokom trudnoće trebalo da ima mali efekat na dugoročni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom. Iz tih razloga, simvastatin se ne smije koristiti kod trudnica, žena koje pokušavaju da zatrudne ili sumnjaju da su trudne. Liječenje simvastatinom mora se prekinuti tokom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (pogledati dijelove 4.3. i 5.3).

Laktacija

Nije poznato da li se simvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju preko majčinog mlijeka. S obzirom na to da

se mnogi lijekovi izlučuju preko majčinog mlijeka i zbog potencijalno teških neželjenih djelovanja, žene koje uzimaju simvastatin, ne bi smjele dojiti svoju djecu (pogledati dio 4.3).

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Simvastatin nema uticaja ili samo neznatno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, kada se upravlja vozilom ili mašinama, treba imati na umu da je u postmarketinškom iskustvu opisana rijetka pojava vrtoglavice .

4.8. Neželjena djelovanja

Učestalost niže navedenih neželjenih djelovanja koja su bila prijavljena tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, procijenjena je na osnovu njihove incidencije u velikim, dugotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, uključujući i dva velika ispitivanja: studija HPS (engl. *Heart Protection Study*) sa 20.536 pacijenta i studija 4S (engl. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) sa 4.444 pacijenta (pogledati dio 5.1). U prvom ispitivanju, zabilježene su samo ozbiljna neželjena djelovanja kao i mijalgija, porast serumskih transaminaza i CK, a u drugom ispitivanju sva zabilježena neželjena djelovanja su prikazana u daljem tekstu. Ukoliko je incidencija neželjenih djelovanja na simvastatin bila slična ili manja od one na placebo, a postoje slične spontane prijave neželjenih djelovanja okarakterisane kao uzročno povezane sa lijekom, ta su neželjena djelovanja svrstana u rijetka.

U velikom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju HPS (pogledati dio 5.1), kojom je obuhvaćeno 20.536 pacijenata podijeljenih u dvije terapijske grupe (n = 10.269 sa 40 mg simvastatina i 10.267 sa placebo) tokom prosječno pet godina profili neškodljivosti između grupa bili su uporedivi., Učestalost prekida terapije zbog neželjenih djelovanja bila je slična (4,8% pacijenata iz grupe koja je dobijala 40 mg simvastatina i 5,1% iz grupe koja je dobijala placebo). Incidencija miopatije u grupi pacijenata liječenih sa 40 mg simvastatina bila je manja od 0,1%. Porast vrijednosti serumskih transaminaza (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) zabilježen je u 0,21% (n = 21) pacijenata na simvastatinu u dozi od 40 mg, u poređenju sa 0,09% (n = 9) pacijenata koji su dobijali placebo.

Neželjena djelovanja u daljem tekstu razvrstana su po organskim sistemima i učestalosti. Učestalost navedenih neželjenih djelovanja je definisana kao: vrlo često (> 10), često ($\geq 1/100$ i < 1/10), povremeno ($\geq 1/1.000$ i < 1/100), rijetko ($\geq 1/10.000$ i < 1/1.000), vrlo rijetko (< 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: anemija.

Poremećaji imunog sistema

Vrlo rijetko: anafilaksa.

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: nesanic.

Nepoznato: depresija.

Poremećaji nervnog sistema

Rijetko: glavobolja, parestezija, periferna neuropatija, vrtoglavica.

Vrlo rijetko: poremećaj pamćenja.

Nepoznata učestalost: miastenija gravis.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Nepoznata učestalost: intersticijska bolest pluća (pogledati dio 4.4).

Gastrointestinalni poremećaji

Rijetko: konstipacija, abdominalna bol, nadutost, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Rijetko: hepatitis/žutica.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre sa ili bez smrtnog ishoda.

Poremećaji oka

Rijetko: zamagljen vid, oštećenje vida.

Nepoznata učestalost: okularna miastenija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: osip, svrbež, alopecija.

Veoma rijetki: lihenoidne erupcije lijekova.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: miopatija* (uključujući miozitis), rabdomioliza sa akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega (pogledati dio 4.4), mijalgija, grčevi mišića.

* U kliničkom ispitivanju miopatija se češće javljala kod pacijenata liječenih dozom simvastatina od 80 mg/dan, u odnosu na pacijente liječene dozom 20 mg/dan (1% u odnosu na 0,02%) (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Veoma rijetko: puknuće mišića.

Nepoznata učestalost: tendinopatija, ponekad komplikovana rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (eng. immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)**.

**Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM), autoimune miopatije, povezane sa primjenom statina. Karakteristike IMNM-a su sljedeće: slabost proksimalnih mišića i povećanje vrijednosti kreatin kinaze u serumu koje uporno traje uprkos prekidu liječenja statinom; biopsija mišića pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajne upale; poboljšanje uz primjenu imunosupresiva (pogledati dio 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma rijetko: ginekomastija.

Nepoznata učestalost: erektilna disfunkcija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: astenija.

Sindrom preosjetljivosti opisan je rijetko i uključuje neke od sljedećih karakteristika: angioedem, sindrom sličan lupusu, reumatična polimijalgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, ubrzana sedimentacija eritrocita, artritis i artralgiya, urtikarija, fotoosjetljivost, povišena temperatura, crvenilo, dispneja, umor.

Pretrage

Rijetko: povišene vrijednosti serumskih transaminaza (alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, γ -glutamyl-transpeptidaze), (pogledati dio 4.4. *Efekti na jetru*), povišene vrijednosti alkalna fosfataza, povišeni nivo CK u serumu (pogledati 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, zaboravnost, amnezija, poremećaj pamćenja, konfuzija) povezanih sa primjenom statina, uključujući i simvastatin. Ova neželjena djelovanja nisu bila ozbiljna i bila su reverzibilna nakon prestanka primjene statina sa promjenljivim vremenom do pojave simptoma (jedan dan do nekoliko godina) i do prestanka simptoma (raspon tri sedmice).

Sljedeća dodatna neželjena djelovanja zabilježena su tokom primjene nekih statina:

- poremećaji spavanja, uključujući i noćne more,
- seksualna disfunkcija,
- dijabetes melitus: učestalost će zavistiti od prisustva ili odsutnosti faktora rizika (glukoza u krvi natašte \geq 5,6 mmol/L, BMI $>$ 30kg/m², povišeni vrijednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Pedijatrijska populacija

Na osnovu rezultata kliničkog ispitivanja u trajanju od 48 sedmica koje je uključivalo djecu i adolscence (dječaci u II ili višem stadiju prema Tannerovoj ljestvici seksualnog sazrijevanja, djevojčice barem jednu godinu nakon prve menstruacije) uzrasta od deset do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (n = 175), profil neškodljivosti i podnošljivosti je bio sličan kod pacijenata liječenih simvastatinom u odnosu na one koji su primali placebo. Dugoročni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrijevanje nisu poznati. Nema dovoljno podataka o trajanju liječenja dužem od godinu dana (pogledati dijelove 4.2, 4.4. i 5.1).

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

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

4.9. Preoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: hipolipemik-inhibitor HMG CoA reduktaze
Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): C10AA01

Mehanizam djelovanja

Simvastatin, koji je inaktivni lakton, nakon oralne primjene hidrolizuje se u jetri u odgovarajući aktivni oblik β -hidroksi kiselinu, koja je snažni inhibitor HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi-3 metilglutaril CoA reduktaza). Taj enzim katalizuje konverziju HMG-CoA u mevalonat, rani i limitirajući korak u biosintezi holesterola.

Simvastatin dokazano snižava i normalne i povišene koncentracije LDL holesterola. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) koji se prvenstveno katabolizuje putem LDL receptora visokog afiniteta. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i smanjenje koncentracije VLDL holesterola i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i povećanog katabolizma LDL holesterola. Koncentracija apolipoproteina B takođe znatno opada tokom liječenja simvastatinom. Osim toga, simvastatin umjereno povećava nivo HDL holesterola i snižava koncentraciju triglicerida (TG) u

plazmi. Kao rezultat ovih promjena smanjuju se omjeri ukupnog i HDL holesterola, te LDL i HDL holesterola.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Visoki rizik za koronarnu bolest srca ili postojeća koronarna bolest srca

U ispitivanju HPS (engl. *Heart Protection Study*) ocjenjivani su efekti liječenja simvastatinom kod 20.536 bolesnika (starosti od 40 do 80 godina), sa hiperlipidemijom ili bez nje, te sa koronarnom bolešću srca, drugom okluzivnom bolešću arterija ili dijabetesom. U tom ispitivanju 10.269 pacijenata liječeno je simvastatinom u dozi od 40 mg/dan, a 10.267 pacijenata je primalo placebo u prosječnom trajanju od pet godina. Na početku ispitivanja 6.793 pacijenta (33%) imalo je nivo LDL holesterola ispod 116 mg/dl; kod 5.063 pacijenata (25%) te su vrijednosti bile između 116 mg/dl i 135 mg/dl, a kod 8.680 pacijenata (42%) bile su veće od 135 mg/dl.

Liječenje simvastatinom u dozi od 40 mg/dan u poređenju sa placeboom značajno je smanjilo rizik od smrti bilo kojeg uzroka (1.328 [12,9%] za pacijente liječene simvastatinom u odnosu na 1.507 [14,7%] za pacijente koji su dobijali placebo; $p = 0,0003$), i to usljed 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 nevasikularne smrtnosti nije bilo statistički značajno. Simvastatin je smanjio i rizik od velikih koronarnih događaja (kompozitni ishod istraživanja obuhvatao je infarkt miokarda bez fatalnog ishoda ili smrti zbog koronarne bolesti) 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%-nim smanjenjem broja ishemijskih moždanih udara ($p < 0,0001$). Osim toga, u podgrupi pacijenata sa dijabetesom, simvastatin je smanjio i rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija, uključujući postupke periferne revaskularizacije (hirurške zahvate ili angioplastiku), amputacije donjih ekstremiteta ili ulkuse na nogama za 21% ($p = 0,0293$). Proporcionalno smanjenje udjela događaja bilo je slično u svakoj ispitivanoj podgrupi pacijenata, 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 sa hipertenzijom ili bez nje, te čak i one sa početnom nivoom LDL holesterola ispod 3,0 mmol/l.

U Skandinavskom ispitivanju preživljavanja (engl. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (4S) procjenjivao se efekat liječenja simvastatinom na ukupnu smrtnost kod 4.444 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i početnim nivoima ukupnog holesterola 212 mg/dl do 309 mg/dl (5,5 mmol/l do 8,0 mmol/l). U ovom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju, pacijenti sa anginom pektoris ili prethodnim infarktom miokarda su uz dijetu i standardnu njegu primali ili simvastatin u dozi od 20 mg/dan do 40 mg/dan ($n = 2.221$) ili placebo ($n = 2.223$) u trajanju od 5,4 godine (srednje vrijeme). 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 takođe smanjio i rizik od velikih koronarnih događaja (smrti 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 grupa sa u odnosu na mortalitet koji nije kardiovaskularnog porijekla.

U SEARCH studiji (engl. *The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocystein*) procjenjivao se efekat liječenja simvastatinom u dozi od 80 mg u poređenju sa 20 mg (srednje vrijeme praćenja 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (veliki vaskularni događaji definišu se kao fatalna koronarna srčana bolest, nefatalni infarkt miokarda, postupci koronarne revaskularizacije, nefatalni ili fatalni moždani udar, te postupci periferne revaskularizacije), kod 12.064 pacijenata sa anamnestičkim podacima o infarktu miokarda. Nije bilo značajne razlike u incidenciji velikih vaskularnih događaja između dvije grupe: simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7% prema simvastatin 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u koncentraciji LDL holesterola između dvije grupe u toku studije bila je 0,35 mmol/L \pm 0,01 mmol/L. Sigurnosni profili bili su slični u obje terapijske

grupe, osim incidencije miopatije koja je bila oko 1% kod pacijenata koji su uzimali simvastatin u dozi 80 mg/dan u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su uzimali simvastatin u dozu 20 mg/dan. Oko pola ovih miopatija dogodilo se tokom prve godine uzimanja simvastatina. Incidencija miopatije je svake sljedeće godine iznosila oko 0,1%.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana hiperlipidemija

U studijama koje su upoređivale djelotvornost i sigurnost primjene simvastatina u dozama od 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg na dan kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, prosječno smanjenje LDL holesterola iznosilo je 30%, 38%, 41%, odnosno 47%. Kod pacijenata sa kombinovanom (miješanom) hiperlipidemijom koji su primali simvastatin u dozama od 40 mg i 80 mg, prosječno smanjenje nivoa triglicerida iznosilo je 28%, odnosno 33% (placebo: 2%), a prosječni porast HDL holesterola bio je 13%, odnosno 16% (placebo: 3%).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji, 175 pacijenata (99 dječaka II ili višeg stepena prema Tannerovoj ljestvici seksualnog sazrijevanja i 76 djevojčica kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prve menstruacije) uzrasta od deset do 17 godina (srednja dob 14,1 godina) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bilo je randomizovano u grupe koje su primale simvastatin ili placebo tokom 24 sedmice (osnovna studija). Kriterijumi za uključenje u studiju bili su početne vrijednosti LDL holesterola između 160 mg/dl i 400 mg/dl, te da barem jedan roditelj ima nivo LDL holesterola > 189 mg/dl. Doza simvastatina (jednom dnevno, uveče) bila je 10 mg tokom prvih osam sedmica, 20 mg u idućih osam sedmica, te 40 mg nakon toga. U 24-sedmičnom produžetku studije, odabrano je 144 pacijenta koji su nastavili da primaju ili simvastatin u dozi od 40 mg ili placebo.

Simvastatin je značajno smanjio plazmatske koncentracije LDL holesterola, triglicerida i Apo B. Rezultati produžetka studije nakon 48 sedmica bili su uporedivi sa onima iz osnovne studije. Nakon 24 sedmice liječenja, srednja postignuta vrijednost LDL holesterola bila je 124,9 mg/dl (raspon: 64 mg/dl do 289 mg/dl) u grupi koja je primala 40 mg simvastatina, u poređenju sa 207,8 mg/dl (raspon: 128 mg/dl do 334 mg/dl) u grupi koja je primala placebo.

Nakon 24 sedmice liječenja simvastatinom (gdje se doza povećavala od 10 mg na 20 mg, pa sve do 40 mg na dan u osmosedmičnim intervalima), simvastatin je smanjio vrijednosti LDL holesterol za 36,8% (placebo: 1,1% povećanje u odnosu na početne vrijednosti), Apo B za 32,4% (placebo: 0,5%), prosječni nivo triglicerida za 7,9% (placebo: 3,2%), te je povećao srednju vrijednost koncentracije HDL holesterola za 8,3% (placebo: 3,6%). Nisu poznati dugoročni efekti simvastatina na smanjenje kardiovaskularnih događaja kod djece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Sigurnost i djelotvornost doza većih od 40 mg na dan nije ispitivana kod djece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Nije ustanovljena dugoročna djelotvornost liječenja simvastatinom u djetinjstvu na smanjenje morbiditeta i smrtnosti u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Simvastatin je inaktivni lakton koji se *in vivo* brzo hidrolizuje u odgovarajući aktivni oblik β -hidroksi kiselinu, snažni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; opseg hidrolize u ljudskoj plazmi je vrlo spor.

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

Apsorpcija

Simvastatin se vrlo dobro apsorbuje kod ljudi i podliježe ekstenzivnoj ekstrakciji prvog prolaska kroz jetru. Metabolizam u jetri zavisi od protoka krvi u jetri. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog metabolita simvastatina. Nakon oralne primjene simvastatina, raspoloživost β -hidroksi kiseline u sistemskoj cirkulaciji je manja od 5%. Maksimalne koncentracije aktivnog oblika u plazmi postižu se jedan do dva sata nakon oralne primjene simvastatina. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na apsorpciju lijeka.

Farmakokinetika pojedinačne doze i ponavljanih doza simvastatina pokazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka nakon uzimanja više doza.

Raspodjela

Vežanje simvastatina i njegovog aktivnog metabolita za proteine plazme veće je od 95%.

Izlučivanje

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (pogledati 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 kod ljudi, 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, β -hidroksi kiseline, nakon intravenske primjene u prosjeku iznosilo je 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3% intravenski primijenjene doze izlučilo urinom u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina ulazi u hepatocite aktivnim prenosom preko transportera OATP1B1.

Simvastatin je supstrat efluksnog prijenosnika BCRP.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovu konvencionalnih istraživanja na životinjama koja se odnose na farmakodinamiku, toksičnost ponovljenih doza, genotoksičnost i kancerogenost, zaključeno je da se ne mogu očekivati drugih rizika za pacijente osim onih koji se mogu očekivati zbog farmakološkog mehanizma djelovanja. Nakon primjene maksimalno podnošljivih doza kod pacova i kunića, simvastatin nije izazvao malformacije fetusa i nije imao uticaja na plodnost, reproduktivnu funkciju ili razvoj mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Limunska kiselina, monohidrat;
Askorbinska kiselina;
Butilhidroksitoluen;
Magnezijum-stearat;
Skrob, preželatinizirani;
Povidon.

Film obloga:

Opadry pink (polivinil alkohol; titan-dioksid (E171); polietilenglikol; talk; gvožđe-oksidi, crveni (E172); gvožđe-oksidi, žuti (E172)).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Dvije (2) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Hollesta 10 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Aluminium blister. Svaki blister sadrži po 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Hollesta 20 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Aluminium blister. Svaki blister sadrži po 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Hollesta 40 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Aluminium blister. Svaki blister sadrži po 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. Proizvođač

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Hollesta, film tablete, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-3167/23 od 12.04.2024.
Hollesta, film tablete, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-3168/23 od 12.04.2024.
Hollesta, film tablete, 30 x 40 mg: 04-07.3-2-3169/23 od 12.04.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

12.04.2024.