

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Vasilip 10 mg filmsko obložene tablete  
 Vasilip 20 mg filmsko obložene tablete  
 Vasilip 40 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg, 20 mg ali 40 mg simvastatina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

	10 mg filmsko obložene tablete	20 mg filmsko obložene tablete	40 mg filmsko obložene tablete
laktoza (v 1 tableti)	64,53 mg	129,05 mg	258,11 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete po 10 mg: okrogle, rahlo izbočene, bele barve.

Tablete po 20 mg: okrogle, rahlo izbočene, bele barve.

Tablete po 40 mg: okrogle, rahlo izbočene, bele barve, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodaten ukrep ob dieti, če odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe (npr. telovadba, znižanje telesne mase) ni zadosten.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije (HoDH) kot dodatek dieti in drugim ukrepom za znižanje ravni maščob (npr. afereza LDL) ali, če tovrstni ukrepi niso primerni.

#### Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih z izraženo aterosklerotično srčno-žilno boleznijo ali sladkorno boleznijo, pri katerih je raven holesterola normalna ali zvišana, kot dodatek k ureditvi drugih dejavnikov tveganja in drugemu kardioprotektivnemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravilo Vasilip se daje v odmerku 5–80 mg na dan, ki ga bolnik zaužije zvečer v enkratnem odmerku. Če je potrebno, odmerek prilagajamo v najmanj 4-tedenskih razmikih, in sicer do največ 80 mg na dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. 80 mg odmerek priporočamo le pri bolnikih s hudo

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavji 4.4. in 5.1).

#### Hiperholesterolemija

Bolniku je treba uvesti standardno dieto za zniževanje holesterola, ki se je mora držati med zdravljenjem z zdravilom Vasilip. Običajni začetni odmerek je 10–20 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno veliko znižanje LDL-holesterola (več kot 45 %), je lahko začetni odmerek 20–40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Če je odmerek treba prilagoditi, se pri tem držite zgornjega navodila.

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na osnovi rezultatov nadzorovane klinične študije znaša priporočeni začetni odmerek zdravila Vasilip 40 mg/dan, zvečer. Zdravilo Vasilip je pri teh bolnikih treba uporabljati kot dodatek k drugim ukrepom za znižanje ravni maščob (npr. LDL-afereza) ali če taki načini zdravljenja niso dostopni.

Pri bolnikih, ki jemljejo lomitapid sočasno z zdravilom Vasilip, odmerek zdravila Vasilip ne sme preseči 40 mg na dan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

#### Preprečevanje bolezni srca in žilja

Pri bolnikih z velikim tveganjem za koronarno bolezen srca (KBS, s hiperlipidemijo ali brez nje) je običajni odmerek zdravila Vasilip 20–40 mg/dan v obliki enkratnega odmerka zvečer. Zdravljenje z zdravili lahko uvedemo hkrati z dieto in s telovadbo. Če je odmerek treba prilagoditi, se pri tem držite zgornjega navodila.

#### Sočasno zdravljenje

Zdravilo Vasilip je učinkovito v monoterapiji ali v kombinaciji z izmenjevalci žolčnih kislin. Odmerek je treba vzeti 2 uri ali več pred ali 4 ure ali več po zaužitju izmenjevalca žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Vasilip jemljejo fibrate, razen gemfibrozila (glejte poglavje 4.3) ali fenofibrata, odmerek zdravila Vasilip ne sme preseči 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Vasilip jemljejo amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem ali zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, odmerek zdravila Vasilip ne sme preseči 20 mg/dan. (Glejte poglavji 4.4 in 4.5.)

#### Odmerjanje pri ledvični okvari

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba spreminjati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina <0,5 ml/s (<30 ml/min)) je treba skrbno razmisliti o odmerkih nad 10 mg/dan, in take odmerke, če se izkažejo za potrebne, uporabljati previdno.

#### Uporaba pri starejših

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Pediatrična populacija (od 10 do 17 let)*

Pri otrocih in mladostnikih (fantje, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več in dekleta vsaj eno leto po menarhi, stari 10-17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočeni običajni začetni odmerek 10 mg enkrat na dan, zvečer. Otrokom in mladostnikom je treba pred začetkom zdravljenja s simvastatinom uvesti standardno dieto za zniževanje holesterola, katero je treba nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočen razpon odmerkov je 10-40 mg/dan. Največji priporočeni odmerek je 40 mg/dan. Odmerke je treba individualno prilagoditi v skladu s priporočenim ciljem zdravljenja glede na smernice za pediatrično zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Odmerke je treba prilagajati v najmanj 4 tedenskih

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

intervalih.

Izkušnje z uporabo simvastatina pri otrocih pred puberteto so omejene.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno zvišanje serumskih transaminaz.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (učinkovin, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) (npr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zdravila, ki vsebujejo kobicistat) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Sočasno jemanje gemfibrozila, ciklosporina ali danazola (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Sočasna uporaba lomitapida in zdravila Vasilip v odmerkih > 40 mg pri bolnikih s HoDH (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, tako kot ostali zaviralci reduktaze HMG CoA, občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabele mišice, pri čemer je raven kreatin kinaze (CK) povišana na več kot desetkratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN). Miopatija včasih poteka kot rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje, zelo redko je prišlo do smrtnih primerov. Tveganje za miopatijo je povečano pri visoki aktivnosti zaviranja reduktaze HMG CoA v plazmi (kot je povečana količina simvastatina in njegove kisline v plazmi), kar je lahko deloma posledica medsebojnega delovanja zdravil, ki vplivajo na metabolizem simvastatina in/ali prenašalne poti (glejte poglavje 4.5).

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG CoA reduktaze, je tveganje za miopatijo/rabdomiolizo povezano z odmerkom. Po podatkih iz kliničnih preizkušanj, v katerih se je s simvastatinom zdravilo 41.413 bolnikov, med katerimi je bilo 24.747 (približno 60 %) bolnikov vključenih v študije s srednjim časom spremljanja vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije pri odmerku 20 mg/dan približno 0,03 %, pri odmerku 40 mg/dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg/dan pa približno 0,61 %. V teh preizkušanjih so bolnike skrbno spremljali, nekatera zdravila, ki bi lahko vstopala v interakcije, pa so izključili.

V kliničnem preizkušanju, v katerem so se bolniki z miokardnim infarktom v anamnezi zdravili s simvastatinom v odmerku 80 mg/dan (povprečni čas spremljanja 6,7 let), je bila pojavnost miopatije približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 20 mg/dan. Približno polovica teh primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %. (Glejte poglavji 4.8 in 5.1)

Tveganje za miopatijo je večje pri bolnikih, ki se zdravijo s simvastatinom 80 mg, v primerjavi z drugimi terapijami s statini s podobno učinkovitostjo zmanjševanja LDL-holesterola. Zato se lahko 80 mg odmerek simvastatina uporablja le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja. Pri bolnikih, ki jemljejo simvastatin v odmerku 80 mg in ki potrebujejo tudi drugo zdravilo, ki lahko interagira s simvastatinom, je treba uporabiti nižji odmerek simvastatina ali alternativni režim zdravljenja s statini z manjšo možnostjo interakcij med zdravili (glejte *Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzročajo interakcije zdravil* v nadaljevanju in poglavja 4.2, 4.3 ter 4.5).

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnem preskušanju, v katerem so bolnike z visokim tveganjem za pojav srčnožilne bolezni zdravili s simvastatinom 40 mg/dan (mediani čas spremljanja 3,9 let), je bila pojavnost miopatije pri bolnikih, ki niso Kitajci približno 0,05 % (n = 7.367), pri Kitajcih pa 0,24 % (n = 5.468). Ker so v tem kliničnem preskušanju bili od azijske populacije vključeni le Kitajci, je pri predpisovanju simvastatina bolnikom azijskega porekla potrebna previdnost, uporabiti pa je treba najnižji možni odmerek.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Vasilip prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

#### Zmanjšano delovanje transportnih beljakovin

Zmanjšano delovanje jetrnih transportnih beljakovin OATP lahko zveča sistemsko izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline in zveča tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize. Zmanjšano delovanje se lahko pojavi kot posledica zaviralnega učinka drugih zdravil (npr. ciklosporina) ali pri bolnikih, ki so nosilci genotipa SLCO1B1 c.521T>C.

Bolniki, nosilci alela gena SLCO1B1 (c.521T>C), ki kodira manj aktivno beljakovino OATP1B1, imajo povišano sistemsko izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline in zvečano tveganje za pojav miopatije. Tveganje za pojav miopatije, povezane z visokim odmerkom (80 mg) simvastatina, znaša brez genetskega testiranja na splošno okoli 1 %. Na osnovi rezultatov preskušanja SEARCH imajo homozigotni nosilci alela C (imenovani tudi CC), ki so bili zdravljeni z 80-miligramskim odmerkom, 15 % tveganje za pojav miopatije v enem letu, medtem ko znaša tveganje pri heterozigotnih nosilcih alela C (CT) 1,5 %. Pri bolnikih z najbolj pogostim genotipom (TT) je tveganje 0,3 % (glejte poglavje 5.2). Kjer je možno, je treba pri posameznih bolnikih pred predpisovanjem 80-miligramskega odmerka simvastatina pri oceni koristi in tveganja upoštevati genotipizacijo prisotnosti alela C in se pri nosilcih genotipa CC izogibati visokim odmerkom. Kljub temu pa odsotnost tega gena pri genotipizaciji ne izključuje možnosti pojava miopatije.

#### Meritve kreatin kinaze

Merjenje kreatin kinaze se ne sme opravljati po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti kateregakoli verjetnega drugega vzroka porasta CK, saj je v takih okoliščinah težko interpretirati izmerjeno vrednost. Če je začetna vrednost CK pomembno povišana (> 5 x ZMN), je treba rezultat potrditi z meritvijo v 5–7 dneh po prvi meritvi.

#### Pred zdravljenjem

Vsem bolnikom, ki se začnejo zdraviti s simvastatinom ali pri katerih povečamo odmerek simvastatina, je treba svetovati v zvezi s tveganjem za miopatijo. Povedati jim je treba, naj takoj sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki, zaradi katerih so nagnjeni k rabdomiolizi. Da bi določili referenčno izhodiščno vrednost, je treba izmeriti raven CK pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- pri starejših ( $\geq 65$  let),
- pri ženskem spolu,
- pri ledvični okvari,
- pri nenadzorovanem hipotiroidizmu,
- pri osebni ali družinski anamnezi dednih mišičnih bolezni,
- pri bolnikih s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice,
- pri zlorabi alkohola.

V takih primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na potencialno korist, priporočamo klinični nadzor. Če je pri bolniku že prej prišlo do mišične okvare pri zdravljenju s fibratom ali

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

statinom, je treba zdravljenje z drugim zdravilom istega razreda uvesti previdno. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana ( $> 5 \times \text{ZMN}$ ), zdravljenja ne smemo začeti.

#### Med zdravljenjem

Če med zdravljenjem s statinom pride do bolečin v mišicah, oslabelosti ali krčev mišic, je treba bolniku izmeriti vrednost CK. Če je ta vrednost pomembno zvišana ( $> 5 \times \text{ZMN}$ ), ne da bi bil bolnik prej izpostavljen velikemu telesnemu naporu, je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in bolnika motijo čez dan, lahko razmislimo o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK  $< 5 \times \text{ZMN}$ . Če iz kateregakoli drugega vzroka sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *immune-mediated necrotizing myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeleost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita (glejte poglavje 4.8).

Če simptomi izginejo in se raven CK normalizira, lahko razmislimo o ponovni uvedbi statina ali o uvedbi drugega statina v najmanjšem odmerku in ob skrbnem nadzoru.

Večji delež miopatije so opazili pri bolnikih, ki so jim povečali odmerek na 80 mg (glejte poglavje 5.1). Priporočamo periodično merjenje CK, saj je to lahko koristno pri ugotavljanju subkliničnih primerov miopatije. Vendar pa takšno spremljanje ne zagotavlja preprečitve miopatije.

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovano večjo operacijo ter ob vsaki hujši akutni bolezni ali večji nujni operaciji.

*Ukrepi za zmanjšanje tveganja miopatije zaradi medsebojnega delovanja zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pomembno poveča ob sočasni uporabi simvastatina in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, zdravila, ki vsebujejo kobicistat), pa tudi gemfibrozila, ciklosporina in danazola. Uporaba teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča tudi ob sočasni uporabi amiodarona, amlodipina, verapamila ali diltiazema z določenimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s HoDH se lahko to tveganje poveča pri sočasni uporabi lomitapida in simvastatina.

V zvezi z zaviralci CYP3A4 je posledično kontraindicirana uporaba simvastatina sočasno z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavirjem), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4 (učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) ni mogoče izogniti, je treba med zdravljenjem začasno prekiniti jemanje simvastatina (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Poleg tega je potrebna previdnost pri kombinaciji simvastatina in nekaterih drugih, šibkejših zaviralcev CYP3A4: flukonazola, verapamila, diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Treba se je izogibati sočasnemu uživanju soka grenivke in simvastatina.

Uporaba simvastatina z gemfibrozilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zaradi povečanega tveganja za miopatijo in rabdomiolizo odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo simvastatin z drugimi fibrati, razen s fenofibratom. (Glejte poglavji 4.2 in 4.5.)

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri predpisovanju fenofibrata s simvastatinom je potrebna previdnost, saj lahko ti zdravili povzročita miopatijo tudi pri samostojni uporabi.

Zdravila Vasilip ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdmiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Vasilip in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Treba se je izogibati kombinirani uporabi simvastatina v odmerkih nad 20 mg na dan skupaj z amiodaronom, amlodipinom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Pri bolnikih s HoDH se je treba izogibati sočasni uporabi lomitapida in simvastatina v odmerkih, večjih od 40 mg dnevno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Bolniki, ki jemljejo simvastatin, predvsem v večjih odmerkih, sočasno z drugimi zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4, imajo lahko povečano tveganje za miopatijo. Pri sočasnem jemanju simvastatina z zmernimi zaviralci CYP3A4 (učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 2- do 5-krat), bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Za določene zmerne zaviralce CYP3A4, kot je na primer diltiazem, znaša najvišji priporočeni odmerek simvastatina 20 mg (glejte poglavje 4.2)

Simvastatin je substrat efluksnega prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistant Protein). Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir), lahko vodi do zvečanih plazemskih koncentracij simvastatina in do zvečanega tveganja za miopatijo, zato je treba, odvisno od predpisanega odmerka, razmisliti o prilagoditvi odmerka simvastatina. Sočasne uporabe elbasvirja in grazoprevirja s simvastatinom niso preučevali. Vseeno pa **odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir** (glejte poglavje 4.5).

S sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), so bili povezani redki primeri miopatije/rabdmiolize, vendar pa miopatijo lahko povzroči tudi vsako zdravilo posebej.

V kliničnem preskušanju (mediani čas spremljanja 3,9 let), ki je vključevalo bolnike z visokim tveganjem za pojav srčnožilne bolezni in dobro nadzorovanim LDL-holesterolom in ki so bili zdravljeni s simvastatinom 40 mg/dan, z ali brez ezetimiba v odmerku 10 mg, pri dodatku niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ni bilo dodatnega pozitivnega vpliva na pojavnost srčnožilnih dogodkov. Zdravniki, ki razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ali z zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega je potrebno bolnike natančno nadzorovati glede katerih koli znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Dodatno je v tem preskušanju bila pri kitajskih bolnikih, ki so prejeli simvastatin 40 mg ali ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg pojavnost miopatije približno 0,24 %, pri kitajskih bolnikih, ki so prejeli simvastatin 40 mg ali ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg sočasno z nikotinsko

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kislino/laropirantom s prirejenim sproščanjem v odmerku 2.000 mg/40 mg pa 1,24 %. Ker so v to klinično preskušanje bili od azijske populacije udeleženi le Kitajci, saj je pri njih pojavnost miopatije večja kot pri bolnikih, ki niso Kitajci, pri bolnikih azijskega porekla sočasne uporabe simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), ne priporočamo.

Acipimoks je strukturno podoben niacinu. Čeprav acipimoksa niso preučevali, je tveganje za pojav toksičnih učinkov na mišice verjetno podobno tistemu pri niacinu.

#### Daptomicin

Pri sočasni uporabi zaviralcev HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin) in daptomicina so poročali o primerih miopatije in/ali rabdmiolize. Pri predpisovanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze z daptomicinom je potrebna previdnost, saj lahko katera koli izmed obeh učinkovin povzroči miopatijo in/ali rabdmiolizo, če se jemlje posamezno. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasnih prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vasilip, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganje. Za dodatne informacije glede možnih interakcij z zaviralci HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin) in za nadaljnja navodila v zvezi s spremljanjem, upoštevajte navodila o predpisovanju za daptomicin (glejte poglavje 4.5).

#### Učinki na jetra

V kliničnih študijah je pri nekaterih odraslih bolnikih, ki so dobivali simvastatin, prišlo do perzistentnega porasta (do  $> 3 \times$  ZMN) serumskih transaminaz. Ko so pri teh bolnikih zdravljenje s simvastatinom prekinili ali opustili, se je raven transaminaz običajno počasi znižala na raven pred zdravljenjem.

Priporočljivo je opraviti teste delovanja jeter pred začetkom zdravljenja in nato vsakokrat, ko je to klinično indicirano. Bolniki, pri katerih odmerke povežemo na 80 mg, naj opravijo dodatne jetrne teste pred povečanjem odmerka, 3 mesece po povečanju odmerka na 80 mg, nato pa še v določenih časovnih razmikih (npr. vsake pol leta) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost zahtevajo bolniki, pri katerih se pojavi povišanje serumskih transaminaz. Pri teh bolnikih je treba meritev takoj ponoviti in jo nato ponavljati pogosteje. Če se raven transaminaz zvišuje, še zlasti, če se poveča do  $3 \times$  ZMN in je perzistentna, je treba opustiti zdravljenje s simvastatinom. Upoštevajte, da ALT lahko izvira iz mišic, zato lahko naraščanje ALT skupaj s CK kaže na miopatijo (glejte zgoraj *Miopatija/rabdmioliza*).

Pri bolnikih, ki so jemali statine, vključno s simvastatinom, so v obdobju trženja zdravila redko poročali o odpovedi jeter s smrtnim izidom ali brez. Če se med zdravljenjem z zdravilom Vasilip pojavi huda okvara jeter s kliničnimi simptomi in/ali hiperbilirubinemijo ali zlatenico, je treba takoj ukiniti terapijo. Če ne najdete drugega vzroka za nastanek, ne smete ponovno začeti zdravljenja z zdravilom Vasilip.

Pri bolnikih, ki uživajo znatno količino alkohola, je treba zdravilo uporabljati previdno.

Kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov so pri zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem ( $< 3 \times$  ZMN) porastu serumskih transaminaz. Te spremembe so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja s simvastatinom, so bile pogosto prehodne, brez spremljajočih simptomov in niso zahtevale prekinitve zdravljenja.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini, kot razred zdravil, zvišajo raven glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo hiperglikemijo, pri kateri so že primerni ukrepi kot pri sladkorni bolezni. Vendar pa zmanjšanje tveganja za žilne dogodke pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje, zato le-to ne bi smelo biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike z visokim tveganjem (glukoza na tešče 5,6 do 6,9 mmol/L, indeks telesne

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

mase (ITM) > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, hipertenzija) je treba nadzorovati v skladu z nacionalnimi smernicami, tako s kliničnega kot tudi z biokemičnega vidika.

#### Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki bolezni lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Pediatrična populacija (od 10 do 17 let)

Varnost in učinkovitost simvastatina pri bolnikih, starih 10–17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo so ovrednotili v nadzorovanem kliničnem preizkušanju pri mladostnikih, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več, in mladostnicah vsaj eno leto po menarhi. Bolniki, zdravljeni s simvastatinom, so imeli v splošnem podoben profil neželenih učinkov, kot tisti, ki so prejeli placebo. **Odmerkov, večjih od 40 mg, v tej populaciji niso preučevali.** V tej omejeni nadzorovani študiji ni bilo zaznavnega učinka na rast ali spolni razvoj pri mladostnikih obeh spolov ter kakršnegakoli učinka na dolžino menstrualnega cikla pri mladostnicah (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Mladostnicam je treba med zdravljenjem s simvastatinom svetovati glede uporabe primerne kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, starih < 18 let, učinkovitosti in varnosti v obdobju zdravljenja, daljšem od 48 tednov, niso preučevali. Pri teh bolnikih dolgoročni učinki na fizični, intelektualni in spolni razvoj niso znani. Simvastatina niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 10 let, prav tako ne pri otrocih pred puberteto in dekletih pred menarho.

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Vasilip vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

K morebitnim interakcijam z zaviralci HMG-CoA reduktaze lahko prispevajo številni mehanizmi. Zdravila ali rastlinski pripravki, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali prenašalne poti (npr. OATP1B), lahko povečajo koncentracije simvastatina in njegove kisline v plazmi in lahko vodijo do povečanega tveganja za miopatijo/rabdomiolizo.

**Za več podatkov glede možnih interakcij s simvastatinom in/ali glede možnega vpliva na spremembe delovanja encimov ali prenašalnih poti ter morebitni prilagoditvi sheme odmerjanja upoštevajte navodila o predpisovanju vseh sočasno uporabljenih zdravil.**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### Farmakodinamične interakcije

*Interakcije z zdravili za zniževanje lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo pri samostojnem jemanju*  
Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je povečano ob sočasnem jemanju s fibrati. Ob tem obstaja tudi farmakokinetična interakcija z gemfibrozilom, pri kateri se poveša plazemska raven simvastatina (glejte spodnje poglavje *Farmakokinetične interakcije* ter poglavji 4.3 in 4.4). Ni dokazov, da bi pri sočasnem jemanju simvastatina in fenofibrata tveganje za miopatijo presegalo seštevek posameznih tveganj vsakega zdravila. Za druge fibrate ni zadostnih podatkov o farmakovigilanci in farmakokinetiki. S sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), so bili povezani redki primeri miopatije/rabdomiolize (glejte poglavje 4.4).

#### Farmakokinetične interakcije



1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočila za predpisovanje za zdravila, ki vstopajo v interakcije, so zbrana v spodnji preglednici (podrobnosti so navedene v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Interakcije med zdravili, povezane s povečanim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo

Zdravilo, ki vstopa v interakcije	Priporočila za predpisovanje
Močni zaviralci CYP3A4, npr. itakonazol ketokonazol posakonazol vorikonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci HIV proteaze (npr. nelfinavir) boceprevir telaprevir nefazodon kobicistat ciklosporin danazol gemfibrozil	S simvastatinom kontraindicirani
drugi fibrati (razen fenofibrata)	Odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan.
fusidna kislina	S simvastatinom ne priporočamo.
niacin (nikotinska kislina) ( $\geq 1$ g/dan)	Pri bolnikih azijskega porekla ne priporočamo sočasne uporabe s simvastatinom.
amiodaron amlodipin verapamil diltiazem elbasvir grazoprevir	Odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
lomitapid	Pri bolnikih s HoDH ne prekoračite odmerka 40 mg simvastatina na dan.
daptomicin	Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s simvastatinom, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganje (glejte poglavje 4.4).
sok grenivke	Med jemanjem simvastatina se ne sme uživati soka grenivke.

#### *Učinek drugih zdravil na simvastatin*

##### *Interakcije, pri katerih sodelujejo zaviralci CYP3A4*

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo tako, da povečajo koncentracijo zaviralne aktivnosti na reduktazo HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Med temi zaviralci so itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon in zdravila, ki vsebujejo kobicistat. Sočasno jemanje

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

itakonazola je povzročilo več kot 10-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini (aktivni beta-hidroksikislinski presnovek). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini.

Kombinacija z itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci HIV proteaze (npr. nelfinavirjem), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat, kot tudi z gemfibrozilom, ciklosporinom in danazolom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se zdravljenju z itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med zdravljenjem jemanje simvastatina prekiniti (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Potrebna je previdnost pri kombiniranju simvastatina z nekaterimi šibkejšimi zaviralci CYP3A4: s flukonazolom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Flukonazol*

Poročali so o redkih primerih rabdomiolize, povezane s sočasno uporabo simvastatina in flukonazola (glejte poglavje 4.4).

#### *Ciklosporin*

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se poveča pri sočasni uporabi ciklosporina s simvastatinom, zato je uporaba s ciklosporinom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Čeprav mehanizem še ni popolnoma dognan, se je pokazalo, da ciklosporin poveča AUC zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Povečanje AUC simvastatinove kisline je verjetno deloma posledica zaviranja CYP3A4 in/ali OATP1B1.

#### *Danazol*

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se poveča pri sočasni uporabi danazola in simvastatina, zato je uporaba z danazolom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinove kisline za 1,9-krat, verjetno zaradi zaviranja poti glukuronidacije in/ali OATP1B1 (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasno jemanje z gemfibrozilom je kontraindicirano.

#### *Fusidna kislina*

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje s simvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

#### *Amiodaron*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se poveča pri sočasnem jemanju amiodarona in simvastatina (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so poročali o miopatiji pri 6 % bolnikov, ki so dobivali simvastatin 80 mg in amiodaron. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amiodaronom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

#### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov*

##### *- Verapamil*

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi verapamila in simvastatina 40 mg ali 80 mg (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je prišlo pri sočasnem jemanju z verapamilom do 2,3-kratnega porasta izpostavljenosti simvastatinovi kislini, kar je verjetno

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

deloma posledica zavore CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki sočasno jemljejo verapamil, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

- *Diltiazem*  
Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi diltiazema in simvastatina 80 mg (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje diltiazema povzročilo 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini, verjetno zaradi zavore CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diltiazemom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
- *Amlodipin*  
Bolniki, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom in simvastatinom, imajo povečano tveganje za miopatijo. V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje z amlodipinom povzročilo 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

#### *Lomitapid*

Sočasna uporaba lomitapida in simvastatina lahko poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavji 4.3 in 4.4), zato pri bolnikih s HoDH, odmerek simvastatina pri sočasnem zdravljenju z lomitapidom ne sme preseči 40 mg dnevno.

#### *Ticagrelor*

Sočasna uporaba ticagrelorja in simvastatina je povečala  $C_{max}$  simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %;  $C_{max}$  simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba ticagrelorja in več kot 40 mg simvastatina na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na koncentracijo ticagrelorja v plazmi. Ticagrelor morda podobno vpliva na lovastatin. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva.

#### *Zmerni zaviralci CYP3A4*

Bolniki, ki jemljejo simvastatin, predvsem v večjih odmerkih, sočasno z drugimi zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4, imajo lahko povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavje 4.4).

#### *Zaviralci transportne beljakovine OATP1B1*

Simvastatin v obliki kisline je substrat transportne beljakovine OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo transportno beljakovino OATP1B1, lahko vodi do povečanih plazemskih koncentracij simvastatina v obliki kisline in povečanega tveganja za pojav miopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Zaviralci BCRP*

Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci BCRP, vključno z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, lahko vodi do zvečanja plazemskih koncentracij simvastatina in do zvečanega tveganja za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Niacin (nikotinska kislina)*

S sočasno uporabo simvastatina in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g/dan), so bili povezani redki primeri miopatije/rabdomiolize. V farmakokinetični študiji je pri sočasni uporabi enkratnega 2 g odmerka nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem s simvastatinom 20 mg prišlo do zmerne povečanja AUC simvastatina in simvastatinove kisline ter  $C_{max}$  simvastatinove kisline.

#### *Sok grenivke*

Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4. Sočasno pitje velikih količin (več kot 1 liter na dan) soka

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

grenivke in jemanje simvastatina je povečalo izpostavitvev simvastatinovi kislini za 7-krat. Uživanje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je prav tako povzročilo 1,9-kratno povečanje izpostavitve. Med zdravljenjem s simvastatinom se je zato treba izogibati pitju soka grenivke.

#### *Kolhicin*

Pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina so pri bolnikih z ledvično okvaro poročali o miopatiji in rabdomiolizi. Svetujemo skrbno klinično spremljanje bolnikov, ki se zdravijo s takšno kombinacijo.

#### *Daptomicin*

Tveganje za miopatijo in/ali rabdomiolizo se lahko poveča pri sočasnem jemanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin) in daptomicina (glejte poglavje 4.4).

#### *Rifampicin*

Ker je rifampicin močan induktor CYP3A4, se lahko pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z rifampicinom (npr. na zdravljenju tuberkuloze), zmanjša učinkovitost simvastatina. V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi rifampicina površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) simvastatinove kisline zmanjšala za 93 %.

#### *Učinek simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil*

Simvastatin ne zavira citokroma P450 3A4. Zato ne pričakujemo, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4.

#### *Peroralni antikoagulanti*

V dveh kliničnih študijah – v eni so sodelovali zdravi prostovoljci, v drugi pa bolniki s hiperholesterolemijo - je simvastatin 20–40 mg/dan zmerno potencialno povečal učinek kumarinskih antikoagulantov. Protrombinski čas, izražen v INR (*International Normalized Ratio*), se je povečal z izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8 v skupini prostovoljcev ter z 2,6 na 3,4 v skupini bolnikov. Poročali so o zelo redkih primerih zvišanega INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba določiti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja s simvastatinom in dovolj pogosto v zgodnji fazi zdravljenja, da bi se prepričali, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Potem ko je enkrat dokumentiran stabilen protrombinski čas, lahko protrombinski čas spremljamo v razmikih, ki so sicer priporočeni za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Ob spremembi odmerka simvastatina ali opustitvi zdravljenja je treba ponoviti enak postopek. Zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zdravilo Vasilip je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Varnost pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Kontroliranih kliničnih preskušanj s simvastatinom pri nosečnicah ni bilo. Obstajajo redka poročila o prirojenih napakah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. V analizi približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti, kjer je v prvem trimesečju prišlo do izpostavljenosti simvastatinu ali drugemu sorodnemu zaviralcu reduktaze HMG CoA, je bila pojavnost prirojenih napak primerljiva s celotno populacijo. To število nosečnosti statistično zadostuje, da lahko izključimo 2,5-kratno ali večji porast prirojenih napak nad številom, ki se sicer pojavlja v celotni populaciji.

Čeprav ni dokazov, da bi se pojavnost prirojenih napak pri potomcih bolnikov, ki jemljejo simvastatin ali drug soroden zaviralec reduktaze HMG CoA, razlikovala od tiste v celotni populaciji, se lahko pri zdravljenju matere z zdravilom Vasilip pri plodu zmanjša raven mevalonata, ki je predhodnik

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in prekinitev hipolipemičnega zdravila med nosečnostjo običajno ne bi smelo imeti velikega vpliva na dolgoročno tveganje zaradi primarne hiperholesterolemije. Iz teh vzrokov se zdravilo Vasilip ne sme uporabljati pri ženskah, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali ki menijo, da bi utegnile biti noseče. Zdravljenje z zdravilom Vasilip je treba začasno prekiniti med nosečnostjo ali dokler se ne ugotovi, da ženska ni noseča (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### Dojenje

Ni znano, ali se simvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Ker se veliko zdravil izloča v materinem mleku in zaradi možnih resnih neželenih učinkov, naj ženske, ki jemljejo zdravilo Vasilip, ne dojijo (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Podatkov iz kliničnih preskušanj o vplivu simvastatina na plodnost pri človeku ni na voljo. Simvastatin ni vplival na plodnost samcev in samic podgan (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Vasilip nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da so med trženjem zdravila redko poročali o omotici.

### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti v nadaljevanju naštetih neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali med trženjem zdravila, so razvrščeni na osnovi ocene stopnje pojavnosti v velikih, dolgoročnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, vključno s študijama HPS, v kateri je sodelovalo 20.536 bolnikov, in 4S, v kateri je sodelovalo 4.444 bolnikov (glejte poglavje 5.1). V študiji HPS so beležili le resne neželene učinke ter bolečine v mišicah in porast serumskih transaminaz in CK. V študiji 4S so beležili vse spodaj naštete neželene učinke. Neželene učinke, ki so se v teh preskušanjih pojavljali pri simvastatinu redkeje ali podobno pogosto kot pri placebo, in če so o podobnih neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani z zdravilom, poročali tudi spontano, so jih opredelili kot "redke".

V študiji HPS (glejte poglavje 5.1), ki je zajela 20.536 bolnikov, zdravljenih s simvastatinom 40 mg/dan (n = 10.269) ali placebo (n = 10.267), je bila varnost v povprečno 5 letih študije primerljiva pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom 40 mg, in bolnikih, zdravljenih s placebo. Deleža prekinitev zaradi neželenih učinkov sta bila primerljiva (4,8 % pri bolnikih, ki so jemali simvastatin 40 mg, in 5,1 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo). Pojavnost miopatije je bila pri bolnikih, zdravljenih s s simvastatinom 40 mg, manjša od 0,1 %. Do zvišanja transaminaz (>3 x ZMN, potrjeno s ponovnim testom) je prišlo pri 0,21 % (n = 21) bolnikov, zdravljenih s simvastatinom 40 mg, ter pri 0,09 % (n = 9) bolnikov, ki so dobivali placebo.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s simvastatinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Redki:* anemija.

### Bolezni imunskega sistema

*Zelo redki:* anafilaksija.

### Psihiatrične motnje

*Zelo redki:* nespečnost.

*Neznana:* depresija.

### Bolezni živčevja

*Redki:* glavobol, parestezija, omotica, periferna nevropatija.

*Zelo redki:* pešanje spomina.

*Neznana:* miastenija gravis.

### Očesne bolezni:

*Redki:* zamegljen vid, okvara vida.

*Neznana:* očesna miastenija.

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Neznana:* intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni prebavil

*Redki:* zaprtje, bolečine v trebuhu, vetrovi, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pankreatitis.

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Redki:* hepatitis/zlatenica.

*Zelo redki:* jetrna odpoved s smrtnim izidom ali brez.

### Bolezni kože in podkožja

*Redki:* izpuščaj, srbenje, alopecija.

*Zelo redki:* lihenoiden medikamentozni izpuščaj.

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Redki:* miopatija\* (vključno z miozitisom), rhabdomioliza z ali brez akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4), bolečine v mišicah, mišični krči.

*Zelo redki:* pretrganje mišic.

\* V kliničnem preizkušanju se je miopatija pogosteje pojavila pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg odmerkom simvastatina na dan, v primerjavi z bolniki, zdravljenih z 20 mg odmerkom na dan (1,0 % oz. 0,02 %) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

*Neznana:* tendinopatija, včasih celo z rupturo, imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (IMNM - immune-mediated necrotizing myopathy)\*\*

\*\* Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM), avtoimunski miopatiji. Klinični znaki so trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita; biopsija mišic, ki kaže nekrotizirajočo miopatijo brez značilnega vnetja; izboljšanje z imunosupresivnimi zdravili (glejte poglavje 4.4).

### Motnje reprodukcije in dojk

*Zelo redki:* ginekomastija.

*Neznana:* erektilna disfunkcija.

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Redki:* astenija.

Redko so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval nekatere od naslednjih značilnosti: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povišanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, artritis in bolečine v sklepih, koprivnica, fotosenzitivnost, zvišana telesna temperatura, zardevanje, dispneja in splošna slabost.

#### Preiskave

*Redki:* zvišanje serumskih transaminaz (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze,  $\gamma$ -glutamil transpeptidaze) (glejte poglavje 4.4 *Učinki na jetra*), zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje ravnih serumskih CK (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o zvišanju HbA1c in glukoze v serumu na tešče.

V obdobju trženja zdravila so v povezavi z uporabo statinov, vključno s simvastatinom, redko poročali o kognitivnih okvarah (npr. izgubi spomina, pozabljivosti, amneziji, okvari spomina, zmedenosti). Dogodki v splošnem niso bili resni in so bili po ukinitvi statinov reverzibilni; z različnim časom do nastopa simptomov (1 dan do nekaj let) in prenehanja simptomov (mediana vrednost 3 tedne).

Razredni učinki statinov:

- Motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- Motnje spolne funkcije,
- Sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče v krvi  $\geq 5,6$  mmol/l, indeks telesne mase (ITM)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi).

#### Pediatrična populacija (od 10 do 17 let)

V 48 tednov trajajoči študiji, ki je vključevala otroke in mladostnike obeh spolov (fantje, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več in dekleta vsaj eno leto po menarhi), stare 10-17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 175), je bil profil varnosti in tolerance v skupini, zdravljeni s simvastatinom, podoben skupini, ki je prejela placebo. Dolgoročni učinki na fizični, intelektualni in spolni razvoj niso znani. Za obdobje po enem letu zdravljenja trenutno ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavja 4.2, 4.4, in 5.1)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Do sedaj so poročali o posameznih primerih zaužitja prevelikega odmerka, največji je znašal 3,6 g. Vsi

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolniki so okrevali brez posledic. Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni. Ob zaužitju prevelikega odmerka so potrebni simptomatski in podporni ukrepi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: C10AA01.

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira v ustrezno aktivno beta-hidroksikislinsko obliko, ki močno zavira reduktazo HMG CoA (3 hidroksi – 3 metilglutaril CoA reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo HMG CoA v mevalonat, ki je začetna in hitrost omejujoča stopnja biosinteze holesterola.

Simvastatin dokazano znižuje tako normalne kot zvišane ravni LDL-holesterola. LDL se tvori iz lipoproteinov z zelo nizko gostoto (VLDL), katabolizira pa se predvsem preko LDL-receptorjev z veliko afiniteto. Mehanizem, s katerim simvastatin znižuje LDL, lahko vključuje tako znižanje koncentracije VLDL-holesterola kot indukcijo LDL-receptorja, kar vodi v zmanjšano nastajanje in povečan katabolizem LDL-holesterola. Med zdravljenjem s simvastatinom se znatno zniža tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno zviša HDL-holesterol in zniža plazemsko raven trigliceridov. Posledično se znižajo razmerja celokupnega holesterola in HDL-holesterola ter LDL-holesterola in HDL-holesterola.

#### Veliko tveganje za koronarno bolezen srca (KBS) ali obstoječa koronarna bolezen srca

V študiji HPS (*Heart Protection Study*) so učinek zdravljenja s simvastatinom ocenjevali pri 20.536 bolnikih (starih 40–80 let) s hiperlipidemijo ali brez nje in s koronarno boleznijo srca, drugo okluzivno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo. V tej študiji so 10.269 bolnikov zdravili s simvastatinom 40 mg/dan in 10.267 bolnikov s placebom, povprečno je zdravljenje trajalo 5 let. Ob vstopu v študijo je bila raven LDL-holesterola pri 6.793 bolnikih (33 %) pod 3,0 mmol/l (116 mg/dl), pri 5.063 bolnikih (25 %) med 3,0 mmol/l in 3,5 mmol/L (med 116 mg/dl in 135 mg/dl), pri 8.680 bolnikih (42 %) pa je bila raven višja od 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

Zdravljenje s simvastatinom 40 mg/dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo tveganje za smrt iz vseh vzrokov (1328 [12,9 %] pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom, proti 1507 [14,7 %] pri bolnikih, ki so dobivali placebo;  $p = 0,0003$ ), zaradi 18 % zmanjšanja deleža koronarne smrti (587 [5,7 %] proti 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; absolutno zmanjšanje tveganja za 1,2 %). Zmanjšanje nežilnih smrti ni doseglo praga statistične pomembnosti. Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za velike koronarne dogodke (sestavljene opazovani dogodek je zajemal neusodni MI ali koronarno smrt) za 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin je zmanjšal potrebo po posegih za koronarno revaskularizacijo (koronarni obvod ali perkutana transluminalna koronarna angioplastika) za 30 % ( $p < 0,0001$ ) ter postopke za periferno in drugo nekoronarno revaskularizacijo za 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatin je zmanjšal tveganje za kap za 25 % ( $p < 0,0001$ ), kar gre na račun 30 % zmanjšanja ishemične kapi ( $p < 0,0001$ ). Poleg tega je simvastatin v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo zmanjšalo tveganje za zaplete na velikih žilah, vključno s tveganjem za posege za periferno revaskularizacijo (operacija ali angioplastika), amputacij spodnjih udov ter razjed na nogah za 21 % ( $p = 0,0293$ ). Sorazmerno zmanjšanje deleža dogodkov je bilo v vsaki preučevani podskupini bolnikov podobno, tako pri preiskovancih brez koronarne bolezni, ki pa so imeli možganskožilno ali periferno arterijsko bolezen, pri moških in ženskah, pri preiskovancih, ki so bili ob vstopu v študijo mlajši ali starejši od 70 let, kot pri preiskovancih s hipertenzijo in brez nje, ter še posebej pri tistih z LDL-holesterolom pod 3,0 mmol/l (115 mg/dl) ob vključitvi v študijo.



1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študiji 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) so ocenjevali vpliv zdravljenja s simvastatinom na celokupno umrljivost pri 4.444 bolnikih s KBS in izhodiščno vrednostjo celokupnega holesterola 5,5-8,0 mmol/l (212-309 mg/dl). V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so bolnike z angino pektoris ali po srčnem infarktu (MI) zdravili z dieto in običajnimi zdravili ter s simvastatinom 20–40 mg/dan (n = 2.221) ali s placebom (n = 2.223), povprečno 5,4 let. Simvastatin je zmanjšal tveganje za smrt za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi KBS se je zmanjšalo za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,5 %). Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za velike koronarne dogodke (koronarna smrt ter klinično potrjen, tih MI brez smrtnega izida) za 34 %. Poleg tega je simvastatin pomembno zmanjšalo tveganje za možganskožilne dogodke, ki se končajo s smrtjo ali brez smrti (kap in prehodni ishemični napadi), in sicer za 28 %. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike pri umrljivosti, ki ni srčno-žilnega vzroka.

V študiji SEARCH (*The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) so pri 12.064 bolnikih z miokardnim infarktom v anamnezi ovrednotili učinek zdravljenja s simvastatinom 80 mg v primerjavi z odmerkom 20 mg (srednji čas spremljanja 6,7 let) na velike žilne dogodke (opredeljene kot usodna KBS, neusodni MI, postopek koronarne revaskularizacije, usodna ali neusodna kap, postopek periferne revaskularizacije). Med obema skupinama ni bilo značilne razlike v pojavnosti velikih žilnih dogodkov; za simvastatin 20 mg (n=1553) 25,7 % v primerjavi s simvastatinom 80 mg (n= 1477) 24,5 %; RR 0,94, 95-odstotni IZ: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika v LDL-holesterolu med obema skupinama je bila tekom študije  $0,35 \pm 0,01$  mmol/L ( $13,5 \pm 0,4$  mg/dl). Varnostna profila sta bila podobna v obeh skupinah, razen tega, da je bila pojavnost miopatrije pri bolnikih, zdravljenih s simvastatinom 80 mg, približno 1,0 %, v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg. Približno polovica teh primerov miopatrije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatrije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

#### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, ki so primerjale učinkovitost in varnost simvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je povprečno znižanje ravni LDL-holesterola znašalo 30 % pri 10 mg simvastatina na dan, 38 % pri 20 mg simvastatina na dan, 41 % pri 40 mg simvastatina na dan ter 47 % pri 80 mg simvastatina na dan. V študijah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so jemali simvastatin, je povprečno znižanje trigliceridov znašalo 28 % pri 40 mg in 33 % pri 80 mg simvastatina (placebo: 2 %), povprečni porast HDL-holesterola pa je bil 13 % pri 40 mg in 16 % pri 80 mg simvastatina (placebo: 3 %).

#### Pediatrična populacija

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so 175 bolnikov (99 fantov, ki po Tannerjevi lestvici dosegajo stopnjo II ali več ter 76 deklet vsaj eno leto po menarhi), starih 10-17 let (povprečna starost 14,1 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 24 tednov prejeli simvastatin ali placebo (izhodiščna študija). V študijo so vključili bolnike z izhodiščno vrednostjo LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l (med 160 in 400 mg/dl) in z vsaj enim od staršev z vrednostjo LDL-holesterola  $> 4,9$  mmol/l (189 mg/dl). Odmerek simvastatina (enkrat na dan zvečer) je bil 10 mg prvih 8 tednov, 20 mg naslednjih 8 tednov ter 40 mg v nadaljevanju. 144 bolnikov se je odločilo nadaljevati zdravljenje in so v 24-tedenskem podaljšanju študije prejeli 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je statistično značilno znižal plazemske vrednosti LDL-holesterola, trigliceridov (TG) in apolipoproteina B (Apo B). Rezultati podaljšane študije so bili v 48. tednu primerljivi s tistimi iz izhodiščne študije. Po 24 tednih zdravljenja je bila dosežena povprečna vrednost LDL-holesterola v skupini, ki je prejela simvastatin 40 mg, 3,2 mmol/l (124,9 mg/dl), v razponu od 1,7-7,5 mmol/l (64,0-289,0 mg/dl) v primerjavi s 5,4 mmol/l (207,8 mg/dl), v razponu od 3,3-8,7 mmol/l (128,0-334,0 mg/dl) v skupini, ki je prejela placebo.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (s povečevanjem odmerkov od 10, 20 na največ 40 mg na dan, v 8-tedenskih intervalih) so se povprečne vrednosti LDL-holesterola znižale za 36,8 % (placebo: 1,1 % povešanje glede na izhodišče), vrednosti Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), srednje vrednosti TG za 7,9 % (placebo: 3,2 %) in povprečne vrednosti HDL-holesterola povečale za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgoročni učinki simvastatina na kardiovaskularne dogodke pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso znani.

Učinkovitosti in varnosti odmerkov nad 40 mg na dan pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso preučevali. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja otrok s simvastatinom glede zmanjšanja obolevnosti in umrljivosti odraslih ni bila ovrednotena.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je neaktivni lakton, ki *in vivo* hitro hidrolizira v ustrezno beta-hidroksi kislino, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza večinoma poteka v jetrih, hitrost hidrolize v človeški plazmi je zelo počasna.

Farmakokinetične lastnosti so ovrednotili pri odraslih. Farmakokinetični podatki pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

### *Absorpcija*

Simvastatin se pri človeku dobro absorbira in se pri prvem prehodu skozi jetra obilno ekstrahira iz plazme. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od jetrnega krvnega pretoka. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Ugotovljena razpoložljivost beta-hidroksi kisline v sistemskem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina je bila manj kot 5 % odmerka. Plazemska koncentracija aktivnih zaviralcev doseže višek približno 1–2 uri po zaužitju simvastatina. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enojnih in večkratnih odmerkov simvastatina je pokazala, da po ponovljenih odmerkih ni prišlo do akumulacije zdravila.

### *Porazdelitev*

Simvastatin in njegov aktivni presnovek se v > 95 % vežeta na beljakovine.

### *Izločanje*

Simvastatin je substrat CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina, ki se nahajajo v človeški plazmi, so beta-hidroksi kislina in še štirje aktivni presnovki. Po peroralnem zaužitju radioaktivnega simvastatina se je pri človeku 13 % radioaktivnosti izločilo z urinom in 60 % z blatom v 96 urah. Delež, ki se izloči z blatom, predstavlja ekvivalente zdravila, izločene z žolčem, ter tudi neabsorbirano zdravilo. Po intravenskem injiciranju beta-hidroksikislinskega presnovka je bil njegov razpolovni čas 1,9 ure. Povprečno se je v seču v obliki zaviralca izločilo samo 0,3 % i.v. odmerka.

Simvastatin v obliki kisline aktivno privzemajo hepatociti preko prenašalca OATP1B1.

Simvastatin je substrat efluksnega prenašalca BCRP.

### Posebne populacije

#### *Polimorfizem SLCO1B1*

Nosilci alela c.521T>C gena SLCO1B1 imajo manjšo aktivnost OATP1B1. V primerjavi z bolniki z najpogostejšim genotipom (TT) je povprečna izpostavljenost (AUC) glavnemu aktivnemu metabolitu, simvastatinu v obliki kisline, pri heterozigotnih nosilcih (CT) alela C 120 %, pri homozigotnih

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nosilcih (CC) pa 221 %. Pogostnost alela C pri evropski populaciji znaša 18 %. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje zvečane izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, kar lahko vodi do zvečanega tveganja za pojav rabdomiolize (glejte poglavje 4.4).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glede na običajne študije pri živalih o farmakodinamiki, toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti, ni drugih tveganj za bolnika, ki bi jih lahko pričakovali na račun farmakoloških mehanizmov. Pri maksimalnih toleriranih odmerkih tako pri podganah kot pri kuncih simvastatin ni povzročal okvar ploda, ni vplival na plodnost, sposobnost razmnoževanja ali neonatalni razvoj.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
predgelirani škrob  
butilhidroksianizol (E320)  
citronska kislina (E330)  
askorbinska kislina (E300)  
koruzni škrob  
mikrokristalna celuloza (E460)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga:

hipromeloza (E464)  
smukec (E553b)  
propilenglikol (E1520)  
titanov dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### Tablete po 10 mg in 20 mg:

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Tablete po 40 mg:

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01619/001-014

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 1. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 8. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 4. 2023