

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vasilip® 10 mg film tablete

Vasilip® 20 mg film tablete

Vasilip® 40 mg film tablete

INN: simvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg, 20 mg ili 40 mg simvastatina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	10 mg film tablete	20 mg film tablete	40 mg film tablete
Laktoza monohidrat	67,92 mg	135,84 mg	271,68 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete od 10 mg: Okrugle, blago bikonveksne film tablete bele boje.

Film tablete od 20 mg: Okrugle, blago bikonveksne film tablete bele boje.

Film tablete od 40 mg: Okrugle, blago bikonveksne film tablete bele boje sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Terapija primarne hiperholesterolemije ili mešovite dislipidemije, kao dodatak dijeti, ukoliko je odgovor na dijetu i drugu nefarmakološku terapiju (npr. fizičku aktivnost i smanjenje telesne mase) nisu adekvatni.

Terapija homozigotne familijarne hiperholesterolemije (eng. *homozygous familial hypercholesterolaemia* - HoFH), kao dodatak dijeti i drugim terapijama za smanjenje vrednosti lipida (npr. LDL afereza), ili ako te terapije nisu odgovarajuće.

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

Smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa izraženom aterosklerotičnom bolešću kardiovaskularnog sistema ili dijabetes melitusom, kod kojih su vrednosti holesterola normalne ili povećane, kao dodatak u terapiji drugih faktora rizika i kao dodatak drugoj kardioprotektivnoj terapiji (videti odeljak 5.1.).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek se daje oralno kao pojedinačna doza uveče, a opseg doziranja je od 5 do 80 mg simvastatina dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može prilagođavati u intervalima ne kraćim od 4 nedelje; i do maksimalne doze od 80 mg dnevno, kao pojedinačna doza uveče. Doza od 80 mg preporučuje se samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom i povećanim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija, a kod kojih nije postignut cilj lečenja kada su uzimali manje doze i kada se očekuje da bi korist terapije bila veća od mogućeg rizika (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Hiperholesterolemija:

Pacijent treba da primenjuje standardnu dijetu za smanjenje vrednosti holesterola, a tokom terapije simvastatinom pacijent treba da nastavi sa dijetetskim režimom ishrane. Uobičajena početna doza je 10–20 mg dnevno kao pojedinačna doza uveče. Pacijenti kod kojih je potrebno postići značajnije smanjenje vrednosti LDL-C (veće od 45%), mogu započeti lečenje sa 20 - 40 mg dnevno, kao pojedinačna doza uveče. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, vrši se na gore navedeni način.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Na osnovu rezultata dobijenih u kontrolisanim kliničkim studijama, preporučena doza simvastatina je 40 mg jednom dnevno uveče. Kod ovih pacijenata simvastatin treba da se primenjuje kao dopuna drugim terapijama za smanjenje nivoa lipida (npr, LDL afereza) ili ako te terapije nisu na raspolaganju.

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji lekom lomitapid i lekom Vasilip, ne sme se prekoračiti doza od 40 mg dnevno (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Uobičajena doza simvastatina kod pacijenata sa velikim rizikom od koronarne bolesti srca je od 20 do 40 mg/dan u jednoj dozi uveče (bez obzira da li je udružena sa hiperlipidemijom ili bez nje). Lek se može koristiti istovremeno sa dijetom i fizičkom aktivnošću. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, vrši se na gore navedeni način.

Istovremena terapija

Simvastatin je efikasan kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina (holestiramin, holestipol). Između uzimanja ovih lekova potrebno je napraviti vremenski razmak, odnosno uzimati lek simvastatin ili više od 2 sata pre ili više od 4 sata posle primene sekvestranata žučnih kiselina.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju simvastatin i fibrate, osim za gemfibrozil (videti odeljak 4.3) ili fenofibrat, doza simvastatina ne treba da pređe 10mg na dan. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju simvastatin i amjodaron, amlodipin, verapamil ili diltiazem, ili lekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, doza simvastatina ne bi trebalo da pređe 20 mg na dan. (Videti odeljak 4.4 i 4.5).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) treba pažljivo razmotriti primenu doza većih od 10 mg dnevno, a ukoliko je to neophodno, onda je potrebno da se lek primenjuje uz veliki oprez.

Doziranje kod starijih pacijenata:

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Doziranje kod dece i adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina)

Kod dece i adolescenata (dečaci u II ili višem stadijumu prema *Tanner Stage* skali seksualnog sazrevanja i devojčice - najmanje jednu godinu nakon prve menstruacije u uzrastu od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, uobičajena, preporučena početna doza simvastatina je 10 mg jednom dnevno, uveče. Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za smanjenje nivoa holesterola pre uvođenja terapije simvastatinom; ovu dijetu je potrebno nastaviti i tokom terapije simvastatinom.

Preporučeni dozni opseg iznosi 10 – 40 mg/dan; maksimalna preporučena doza iznosi 40 mg/dan. Doze bi trebalo da budu individualno prilagođene, u skladu sa pedijatrijskim preporukama za lečenje (videti odeljke 4.4 i 5.1). Prilagođavanje doze je potrebno uraditi u intervalima od 4 ili više nedelja.

Iskustva sa primenom leka Vasilip kod dece u prepubertetskom uzrastu su ograničena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na simvastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u (odeljku 6.1).
- Aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjivo stalno povećanje vrednosti transaminaza u serumu.
- Trudnoća i laktacija (videti odeljak 4.6).
- Istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP 3A4 inhibitora (lekova koji povećavaju PIK približno 5 puta ili više puta) (npr. itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lekova koji sadrže kobicistat) (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Istovremena primena sa gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, istovremena primena lomitapida i leka Vasilip u dozama >40 mg (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, poput drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, povremeno dovodi do miopatije koja se ispoljava u vidu bola, osetljivosti ili slabosti u mišićima, udružena sa povećanim vrednostima kreatin kinaze (CK) deset i više puta većim od gornje granice normalnih vrednosti (GGN). Miopatija ponekad ima oblik rabdomiolize, sa ili bez sekundarno nastalom akutnom bubrežnom insuficijencijom koja je posledica mioglobinurije, a veoma retko dolazi do fatalnog ishoda. Rizik od miopatije je povećan kod visokih vrednosti inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi (na primer povećanje vrednosti simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi) što može delimično biti posledica interakcije sa lekovima koji ometaju metabolizam simvastatina i/ili interakcije sa putevima transporta (videti odeljak 4.5).

Kao i slučaju drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od pojave miopatije/rabdomiolize je doznno zavistan. U podacima dobijenim iz kliničkih studija u kojima je 41413 pacijenata lečeno simvastatinom od čega je njih 24747 (približno 60%) učestvovalo u studijama koje su imale medijanu perioda praćenja od najmanje 4 godine, incidenca miopatije je približno iznosila oko 0,03% kod onih koji su uzimali doze od 20 mg dnevno, 0,08% kod onih koji su uzimali 40 mg dnevno, 0,61% kod onih koji su uzimali 80 mg dnevno. U ovim studijama pacijenti su bili pažljivo praćeni, a neki lekovi koji stupaju u interakciju bili su isključeni.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su pacijenti sa istorijom infarkta miokarda lečeni simvastatinom od 80 mg dnevno (medijana vremena praćenja bila je 6,7 godina), incidenca pojave miopatije bila je 1,0 % u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su uzimali 20 mg leka dnevno. Približno polovina ovih slučajeva miopatije desila se u prvoj godini terapije. Incidenca pojave miopatije u svakoj narednoj godini lečenja bila je oko 0,1% (videti odeljke 4.8 i 5.1)

Rizik od pojave miopatije je veći kod pacijenata koji primaju simvastatin u dozi od 80 mg u odnosu na druge režime lečenja zasnovane na statinima sa sličnom efikasnošću u smanjenju nivoa LDL-C. Stoga, lek Vasilip u dozi od 80 mg treba da se daje samo pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom, a koji imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i koji nisu postigli svoj terapijski cilj kada su primali manje doze i kada se očekuje da je korist ovakve terapije veća od njenog mogućeg rizika. Kod pacijenata koji primaju simvastatin u dozi od 80 mg, a koji moraju da uzimaju i neki drugi lek koji stupa u interakciju sa simvastatinom, treba koristiti manju dozu simvastatina ili primeniti neki drugi alternativni režim lečenja zasnovan na statinima koji ima manji potencijal za stupanje u interakcije sa drugim lekovima (videti dole u tekstu odeljak: *Mere za smanjenje rizika za pojavu miopatije koju izazivaju interakcije među lekovima* i videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).

U kliničkim ispitivanjima u kojima su pacijenti sa visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, koji su lečeni simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno (medijana vremena praćenja iznosila je 3,9 godina), incidenca pojave miopatije je bila oko 0,05% kod pacijenata koji nisu kineskog porekla (n=7367) u poređenju sa 0,24% kod pacijenata kineskog porekla (n=5468). Iako su pacijenti kineskog porekla bili jedini predstavnici azijske populacije koji su učestvovali u ovoj studiji, ipak treba obratiti posebnu pažnju prilikom propisivanja simvastatina pacijentima azijskog porekla, a savetuje se da se sa doziranjem započne najnižim dozama.

Smanjena funkcije transportnih proteina

Smanjena funkcija OATP transportnih proteina jetre može da poveća sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselinu i povećava rizik od miopatije i rhabdomiolize. Smanjena funkcija se može javiti kao rezultat inhibicije interagujućih lekova (npr. ciklosporin) ili kod pacijenata koji su nosioci SLCO1B1 c.521T> C genotipa.

Pacijenti koji nose SLCO1B1 genski alel (c.521T> C) koji kodira manje aktivni OATP1B1 protein imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselinu i povećan rizik od miopatije. Rizik od miopatije usled primene visokih doza simvastatina (80 mg) je oko 1% bez genetskog testiranja. Na osnovu rezultata kliničkog istraživanja SEARCH, nosioci homozigotnog C alela (koji se nazivaju CC) tretirani sa 80 mg imaju rizik od miopatije od 15% tokom jedne godine, dok je rizik kod nosilaca heterozigotnih C alela (CT) 1,5%. Odgovarajući rizik od 0,3% je prisutan kod pacijenata koji imaju najčešći genotip (TT) (videti odeljak 5.2). Kad god je to moguće, potrebno je razmotriti genotipizaciju prisustva C alela kao deo procene koristi i rizika pre propisivanja doze od 80 mg simvastatina za pojedine pacijente, a propisivanje velikih doza treba izbeći kod pacijenata koji nose CC genotip. Međutim, odsustvo ovog gena nakon genotipizacije, ne isključuje mogućnost pojave miopatije.

Merenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba meriti nakon fizičkog napora ili ukoliko postoji bilo koji relevantni uzrok povećanja vrednosti CK, jer je tako dobijene rezultate teško analizirati. Ukoliko su vrednosti CK značajno povećane na početku terapije (> 5 x GGN), potrebno je ponoviti merenje posle 5 do 7 dana da bi se potvrdili rezultati.

Pre započinjanja terapije

Sve pacijente koji započinju terapiju simvastatinom ili kod kojih je potrebno povećati dozu simvastatina treba upozoriti na moguću pojavu miopatije i savetovati ih da hitno prijave svaki bol u mišićima, svaku osetljivost ili slabost koju ne mogu da objasne.

Treba primeniti mere opreza kod pacijenata kod kojih postoje predisponirajući faktori za razvoj rhabdomiolize. U cilju utvrđivanja referentne početne vrednosti, koncentraciju CK-a treba odrediti pre započinjanja terapije u sledećim situacijama:

- Starije osobe (od 65 godina i stariji),
- Pacijenti ženskog pola,
- Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega,
- Nekontrolisani hipotireoidizam,
- Lična ili porodična anamneza hereditarnog mišićnog poremećaja,
- Anamnestički podaci o ranijoj pojavi mišićne toksičnosti pri upotrebi statina ili fibrata,
- Zloupotreba alkohola.

U tim situacijama potrebno je da se pažljivo odredi odnos rizika i moguće koristi terapije, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako je pacijent ranije imao mišićne poremećaje pri upotrebi fibrata ili statina, terapiju nekim drugim lekom iz iste klase treba započeti uz izuzetan oprez. Terapiju ne treba započinjati ukoliko su vrednosti kreatinin kinaze značajno povećane na početku terapije (>5 x GGN).

Za vreme terapije

Ukoliko dođe do pojave bolova u mišićima, slabosti ili grčeva dok je pacijent na terapiji statinima, potrebno je proveriti vrednosti CK. Terapiju treba obustaviti ako su ove vrednosti značajno povećane (>5 x GGN) u odsustvu napornih fizičkih aktivnosti, kao uzroka povećanja. Ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju

svakodnevnu neprijatnost, čak i ako su vrednosti CK < 5 x GGN, treba razmotriti mogućnost prekida terapije. Ako se iz nekog drugog razloga sumnja na miopatiju, terapiju treba obustaviti.

Prijavljeni su veoma retki slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (*immune-mediated necrotizing myopathy* -IMNM), tokom ili nakon terapije nekim statinima. IMNM se klinički karakteriše perzistentnom proksimalnom slabošću mišića i povećanim vrednostima CK u serumu, koja je prisutna i nakon prekida terapije statinima (videti odeljak 4.8).

Ukoliko se simptomi povuku a vrednosti keratin kinaze se vrte na normalu, može se ponovo uvesti terapija istim lekom ili alternativnim statinom u najmanjoj mogućoj dozi, i uz veliki oprez i stalnu kontrolu pacijenta.

Veća stopa miopatije primećena je kod pacijenata čija je doza titrirana do 80 mg (videti odeljak 5.1). Preporučuje se periodično merenje CK jer se tako mogu identifikovati subklinički slučajevi miopatije. Međutim, uprkost takvom pojačanom nadzoru, mogućnost razvoja miopatije se ne može isključiti.

Terapiju simvastatinom treba prekinuti nekoliko dana pre značajne elektivne hirurške intervencije ili ukoliko dođe do iznenadne pojave značajnog medicinskog ili hirurškog stanja.

Mere koje mogu da doprinesu smanjenju rizika od miopatije uzrokovane interakcijama lekova (videti i odeljak 4.5)

Rizik od miopatije i rabdomiolize je značajno povećan prilikom istovremenog davanja simvastatina sa snažnim inhibitorima CYP 3A4 (kao što su itraconazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze, (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, lekovi koji sadrže kobicistat), kao i gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Korišćenje ovih lekova je kontraindikovano (videti odeljak 4.3).

Rizik za razvoj miopatije i rabdomiolize takođe je povećan prilikom istovremene primene amjodarona, amlodipina, verapamila ili diltiazema sa određenim dozama simvastatina (videti odeljak 4.2 i 4.5). Rizik od miopatije uključujući i rabdomiolizu može biti povećan istovremenom primenom fusidinske kiseline sa statinima (videti odeljak 4.5). Za pacijent sa hiperholesterolemijom, rizik se može povećati istovremenom upotrebom lomitapida i simvastatina.

Zbog toga, kada su u pitanju inhibitori CYP3A4, kontraindikovana je istovremena upotreba simvastatina sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom i lekovima koji sadrže kobicistat (videti odeljke 4.3 i 4.5). Ukoliko je terapija snažnim inhibitorima CYP3A4 (lekovi koji povećavaju PIK otprilike 5 puta ili više) neophodna, uzimanje simvastatina se mora obustaviti (i razmotriti primena alternativnog statina) dok se terapija tim lekom ne završi. Takođe, potrebno je vrlo oprezno kombinovati simvastatin sa drugim, slabijim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom i diltiazemom (videti odeljke 4.2 i 4.5). Istovremeno uzimanje soka od grejpfruta i simvastatina treba izbegavati.

Upotreba simvastatina sa gemfibrozilom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Usled povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize doza simvastatina ne sme da bude veća 10 mg dnevno kod pacijenata koji uzimaju simvastatin sa ostalim fibratima, osim fenofibrata (videti odeljke 4.2 i 4.5). U slučaju da se fenofibrat propisuje zajedno sa simvastatinom treba imati u vidu da i jedan i drugi lek mogu da izazovu miopatiju kada se daju u monoterapiji.

Simvastatin se ne sme uzimati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili sedam dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je sistemska upotreba fusidinske kiseline neophodna, terapiju statinom treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata koji primaju fusidinsku kiselinu i statine u kombinaciji bilo je izveštaja o rabdomiolizi (od kojih su neki bili sa fatalnim ishodom, videti odeljak 4.5). Pacijente treba posavetovati da se odmah obrate lekaru, ukoliko im se jave simptomi slabosti mišića, bol ili osetljivost. Terapija statinom može biti ponovo uvedena sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim slučajevima, gde je potrebna produžena

sistemska terapija fusidinskom kiselinom, na primer kod lečenja teških infekcija, potrebu za istovremenom upotrebom simvastatina i fusidinske kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.

Treba izbegavati kombinovano davanje simvastatina u dozi od 20 mg dnevno sa amjodaronom, amlodipinom, verapamilom i diltiazemom (videti odeljak 4.2 i 4.5). Kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, kombinovana upotreba simvastatina u dozama većim od 40 mg dnevno i lomitapida se mora izbegavati (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).

Pacijenti koji, istovremeno sa simvastatinom, uzimaju druge lekove za koje se zna da umereno inhibiraju CYP3A4, a posebno ako uzimaju veće doze simvastatina, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije. Prilagođavanje doze simvastatina može biti neophodno, prilikom njegove istovremene primene sa umerenim inhibitorima CYP3A4 (lekovi koji povećavaju PIK oko 2-5 puta). Za određene umerene CYP3A4 inhibitore kao što je diltiazem, preporučena maksimalna doza simvastatina je 20 mg (videti odeljak 4.2).

Simvastatin je supstrat efluksnog transportnog proteina rezistencije raka dojke na lekove (engl. *Breast Cancer Resistant Protein* (BCRP)). Istovremena primena lekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir ili grazoprevir) može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanja rizika za nastanak miopatije; stoga treba razmotriti prilagođavanje doze simvastatina. Istovremena primena elbasvira ili grazoprevira sa simvastatinom nije ispitivana; **međutim, doze simvastatina kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji sadrže elbasvir i grazoprevir ne smeju biti veće od 20 mg dnevno (videti odeljak 4.5).**

Primećeni su retki slučajevi miopatije/rabdomiolize pri istovremenoj primeni inhibitora HMG-CoA reduktaze sa dozama niacina (nikotinska kiselina) koje utiču na lipide (≥ 1 g/dan), svaki od njih može uzrokovati miopatiju kada se daju samostalno.

U kliničkom ispitivanju (medijana vremena praćenja iznosila je 3,9 godina) koje je uključivalo pacijente sa povećanim rizikom od pojave kardiovaskularnih bolesti sa dobro kontrolisanim vrednostima LDL-C, holesterola sa simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno sa ezetimibom u dozi od 10 mg, ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih rezultata kada su se dodavale hipolipemičke doze niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g dnevno).

Stoga, lekari koji razmatraju primenu kombinovane terapije simvastatinom sa dozama niacina (nikotinske kiseline) u dozama koje smanjuju nivo lipida (≥ 1 g dnevno) ili sa proizvodima koji sadrže niacin, treba pažljivo da procene moguće koristi i rizike takve terapije i da pažljivo prate pacijenta na svaki znak i simptom bola u mišićima, osetljivosti ili slabosti mišića, a naročito tokom početnih meseci terapije i kada se vrši povećanje doze bilo kog od ovih lekova.

Dodatno, u ovom istraživanju, incidenca pojave miopatije je bila oko 0,24% kod pacijenata kineskog porekla koji su koristili simvastatin u dozi od 40 mg ili kombinaciju ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg u poređenju sa incidencom od 1,24% kod pacijenata kineskog porekla koji su zajedno sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili kombinacijom ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg koristili i kombinaciju nikotinska kiselina sa modifikovanim oslobađanjem/laropiprant u dozi od 2000 mg/40 mg. Iako su pacijenti kineskog porekla jedini predstavnici azijske populacije koji su učestvovali u ovoj studiji, a s obzirom na veću incidencu pojave miopatije kod pacijenata kineskog porekla u odnosu na druge pacijente, istovremena primena simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g dnevno) se ne preporučuje kod pacijenata azijskog porekla.

Acipimox ima sličnu strukturu kao niacin. Iako acipimox nije proučavan, rizik za mišićne toksične efekte može biti sličan efektu niacina.

Efekti na jetru

Kod nekoliko odraslih pacijenata koji su dobijali simvastatin u kliničkim studijama došlo je do perzistentnog povećanja vrednosti transaminaza u serumu (na vrednosti veće od 3 puta od GGN). Nakon ukidanja ili privremenog obustavljanja terapije simvastatinom kod ovih pacijenata je došlo do laganog pada vrednosti transaminaza na nivo pre terapije.

Preporučuje se da se testovi funkcije jetre sprovedu pre započinjanja terapije, a zatim uvek kada je to klinički opravdano. Pacijentima koji treba da uzimaju dozu od 80 mg dnevno moraju se uraditi dodatni testovi pre povećanja doze, tri meseca nakon što je doza povećana do 80 mg, a zatim periodično (npr. svakih šest meseci) tokom prve godine terapije. Treba obratiti posebnu pažnju na pacijente kod kojih dođe do porasta vrednosti transaminaza u serumu i kod ovih pacijenata pretrage treba odmah ponoviti, a zatim ih češće ponavljati. Uzimanje simvastatina treba obustaviti ukoliko se pokaže da vrednosti transaminaza rastu, a pogotovo ako njihove vrednosti budu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti i ukoliko su trajne. Treba imati u vidu da ALT može poticati iz mišića i, stoga, porast vrednosti ALT sa vrednostima CK može da ukazuje na prisustvo miopatije (videti gore u tekstu odeljak *Miopatija/rabdomioliza*).

U postmarketinškom praćenju nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su retki slučajevi insuficijencije jetre sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda kod pacijenata koji su primali statine, uključujući simvastatin. Ukoliko se, tokom terapije simvastatinom, pojavi ozbiljno oštećenje funkcije jetre praćeno kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemijom, ili žutica, treba odmah prekinuti terapiju. Ukoliko se ne dokaže da je neki drugi etiološki faktor uzrok ovih pojava, terapija lekom Vasilip ne sme ponovo da se započinje.

Lek treba oprezno koristiti kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola.

Simvastatin, kao i drugi hipolipemijski lekovi, može da dovede do umerenog povećanja vrednosti transaminaza u serumu (manje od 3 puta od GGN). Do ovih promena dolazi brzo posle početka terapije simvastatinom, promene su često prolazne, nisu praćene nikakvim simptomima i nije potrebno zbog njih obustaviti terapiju.

Dijabetes melitus

Neki podaci sugerišu da statini kao klasa lekova mogu dovesti do povećanja vrednosti glukoze u krvi kod nekih pacijenata, sa povećanim rizikom za pojavu dijabetesa u budućnosti, mogu da dovedu do pojave hiperglikemije koja zahteva odgovarajuće mere lečenja. Međutim, ovaj rizik je manji od koristi koju pruža smanjenje rizika za pojavu vaskularnih problema kod terapije statinima i stoga ne treba da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente koji imaju ovaj rizik (nivo glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijskim testovima, a na osnovu nacionalnih smernica.

Intersticijalna bolest pluća

Sa nekim statinima, uključujući simvastatin, zabeleženi su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8). Simptomi mogu da uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (zamor, gubitak telesne mase i groznicu). Ako se posumnja da se kod pacijenta javila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost simvastatina kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (dečaci u II ili većem stadijumu prema *Tanner*-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije) su procenjivane u kontrolisanoj kliničkoj studiji. Pacijenti koji su primali simvastatin su imali profil neželjenih iskustava uopšteno sličan iskustvu pacijenata koji su primali placebo. **Doze veće od 40 mg nisu proučavane u ovoj populaciji.** U ovoj ograničenoj kliničkoj studiji, nije otkriven efekat mehanizma delovanja na rast ili seksualno sazrevanje kod adolescenata oba pola, niti bilo kakav efekat na dužinu menstrualnog ciklusa kod devojčica (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.1). Ženske osobe adolescentskog uzrasta bi trebalo posavetovati da koriste odgovarajuće kontraceptivne metode u toku trajanja terapije simvastatinom (videti odeljke 4.3 i 4.6). Kod pacijenata uzrasta < 18 godina, efikasnost i bezbednost nisu proučavane za periode terapije koji su trajali > 48 nedelja a dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrevanje su nepoznati. Simvastatin nije proučavan kod pacijenata mlađih od 10 godina, kao ni kod dece u prepubertetskoj dobi ni kod devojčica u periodu pre prve menstruacije.

Pomoćne supstance

Lek Vasilip sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Višestruki mehanizmi mogu doprineti potencijalnim interakcijama sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Lekovi ili biljni preparati koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili puteve transporta (npr. OATP1B) mogu povećati koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi i tako mogu dovesti do povećanja rizika od miopatije/rabdomiolize.

Proverite informacije o propisivanju svih lekova koje istovremeno koristite da biste dobili dodatne informacije o potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili potencijalnim izmenama enzima ili transportera i mogućim podešavanjima doze i režima doziranja.

Studije interakcije su sprovedene samo na odraslim pacijentima.

Farmakodinamske interakcije

Interakcije sa lekovima za smanjenje lipida koji mogu da izazovu miopatiju kada se daju samostalno

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, povećava se u slučaju istovremene primene fibrata. Uz to, postoji farmakokinetička interakcija sa gemfibrozilom, čiji rezultat je porast koncentracija simvastatina u plazmi (videti dole *Farmakokinetičke interakcije* i odeljke 4.3 i 4.4). Nema dokaza da je rizik od miopatije, u slučaju kada se simvastatin i fenofibrat daju u istovremenoj terapiji, veći od zbira rizika svakog od ova dva leka pojedinačno. Za druge fibrate ne postoje odgovarajući podaci o farmakovigilanci niti farmakokinetički podaci. Retki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani sa istovremenom primenom simvastatina i doza niacina koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g dnevno) (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Preporuke u vezi interakcija sa lekovima date su u sledećoj tabeli (više podataka je dato u tekstu; takođe videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcije lekova povezane sa povećanim rizikom od miopatije/rabdomiolize

<i>Lekovi koji stupaju u interakciju</i>	<i>Preporuke za propisivanje</i>
<i>Potentni inhibitori CYP 3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	<i>Kontraindikovana kombinacija sa simvastatinom</i>
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Ne sme se prekoračiti doza od 10 mg simvastatina dnevno
Fusidinska kiselina	Ne preporučuje se istovremena primena sa simvastatinom

Niacin (nikotinska kiselina) (≥ 1 g/dnevno)	Ne preporučuje se primena sa simvastatinom kod pacijenata azijskog porekla
Amjodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin Elbasvir Grazoprevir	Ne sme se prekoračiti doza od 20 mg simvastatina dnevno
Lomitapid	Za pacijente sa hiperholesterolemijom ne sme se prekoračiti doza od 40 mg simvastatina dnevno
Sok od grejpfruta	Izbegavati sok od grejpfruta tokom terapije simvastatinom

Dejstvo drugih lekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju CYP 3A4

Simvastatin je supstrat citohroma P450 3A4. Snažni inhibitori citohroma P450 3A4 povećavaju rizik od miopatije i rhabdomiolize tako što povećavaju koncentraciju inhibitora HMG CoA reduktaze u plazmi u toku terapije simvastatinom. U ove inhibitore spadaju: itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lekovi koji sadrže kobicistat. Istovremena primena sa itraconazolom rezultirala je povećanoj izloženosti simvastatinskoj kiselini (aktivni beta-hidroksi-kiseli metabolit). Telitromicin je izazvao 11 puta veće povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini.

Zbog toga je kombinovanje sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lekovima koji sadrže kobicistat kontraindikovano kao i sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (videti odeljak 4.3). Ukoliko je pacijentu neophodno dati snažan inhibitor CYP3A4 (lekove koji povećavaju PIK otprilike 5 puta ili više), terapija simvastatinom mora se privremeno obustaviti (razmotriti primenu alternativnog statina) dok pacijent uzima ove lekove. Treba biti pažljiv prilikom istovremene primene simvastatina sa nekim manje snažnim inhibitorima CYP3A4 kao što su flukonazol, verapamil, diltiazem (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zabeleženi su retki slučajevi rhabdomiolize povezani sa istovremenom primenom simvastatina i flukonazola (videti odeljke 4.4.).

Ciklosporin

Rizik od miopatije/rhabdomiolize se povećava sa istovremenom primenom ciklosporina sa simvastatinom; stoga, upotreba sa ciklosporinom je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4). Iako mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, pokazalo se da ciklosporin povećava PIK vrednost inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pretpostavlja se da ciklosporin povećava PIK simvastatinske kiseline zahvaljujući, delimično, inhibiciji CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik od miopatije/rhabdomiolize se povećava istovremenom primenom danazola pri višim dozama simvastatina (videti odeljke 4.2 i 4.4), zbog toga je istovremena upotreba danazola kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil za 1,9 puta povećava PIK simvastatinske kiseline što je verovatno posledica inhibicije puta glukuronidacije i/ili OATP1B1 (videti odeljke 4.3 i 4.4). Istovremena primena sa gemfibrozilom je kontraindikovana.

Fusidinska kiselina

Rizik od pojave miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može se povećati tokom istovremenog sistemskog uzimanja fusidinske kiseline sa statinima. Još nije poznat mehanizam ove interakcije (da li je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili je i jedna i druga). Kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju lekova, zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa fatalnim ishodom). Istovremena primena ove kombinacije može da dovede do povećanja koncentracije oba leka u plazmi. Ukoliko je terapija sistemskom fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju simvastatinom treba obustaviti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Takođe videti odeljak 4.4.

Amjodaron

Rizik od miopatije/rabdomiolize se povećava istovremenom primenom amjodarona i simvastatina (videti odeljak 4.4). U kliničkom ispitivanju koje je u toku, miopatija je zabeležena kod 6% pacijenata koji su primali simvastatin od 80 mg sa amjodaronom. Zato, doza simvastatina ne sme da bude veća od 20 mg dnevno kod pacijenata koji se istovremeno leče amjodaronom.

Blokatori kalcijumovih kanala

Verapamil

Rizik od miopatije i rabdomiolize se povećava istovremenom uzimanjem verapamila sa simvastatinom u dozi od 40mg ili 80mg (videti odeljak 4.4). U farmakokinetičkoj studiji, istovremena primena sa verapamilom je za posledicu imala 2,3 puta veću izloženost simvastatinskoj kiselini, verovatno delimično i zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno uzimaju verapamil.

Diltiazem

Rizik od miopatije i rabdomiolize se povećava istovremenom primenom diltiazema sa simvastatinom u dozi od 80 mg (videti odeljak 4.4). Prema rezultatima farmakokinetičke studije pokazalo se da istovremena primena diltiazema povećava izloženost simvastatinskoj kiselini 2,7 puta, što je najverovatnije posledica inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod pacijenata koji istovremeno dobijaju i diltiazem.

Amlodipin

Pacijenti koji su istovremeno uzimaju amlodipinom i simvastatinom imaju povećan rizik za pojavu miopatije. Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istovremena primena amlodipina, povećava izloženost simvastatinskoj kiselini 1,6 puta. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno primaju amlodipin.

Lomitapid

Rizik od pojave miopatije i rabdomiolize se može povećati kod istovremenog uzimanja lomitapida sa simvastatinom, (videti odeljke 4.3 i 4.4). Zbog toga, kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, doza simvastatina ne sme biti veća od 40 mg dnevno prilikom istovremene primene ovog leka sa lomitapidom.

Umereni inhibitori CYP3A4

Pacijenti koji istovremeno sa simvastatinom, uzimaju lekove za koje se zna da poseduju umereni inhibični efekat na CYP3A4, a posebno ako uzimaju simvastatin u većim dozama, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije (videti odeljak 4.4).

Inhibitori OATP1B1 transportnih proteina

Simvastatinska kiselina je supstrat transportnog proteina OATP1B1. Istovremena primena lekova koji inhibiraju transportni protein OATP1B1 može dovesti do povećane koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi i može povećati rizik od miopatije (videti odeljke 4.3 i 4.4.).

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

Istovremena primena lekova koji inhibiraju BCRP, uključujući lekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, mogu da dovedu do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i mogu povećati rizik od miopatije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Niacin (nikotinska kiselina)

Pri istovremenoj primeni simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje utiču na lipide (≥ 1 g/dan) prijavljeni su retki slučajevi miopatije/rabdomiolize. Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istovremena primena pojedinačne doze od 2 g nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem i simvastatina u dozi od 20 mg je rezultirala u umerenom povećanju PIK-a simvastatina i simvastatinske kiseline i $C_{\max}$ plazma koncentracija simvastatinske kiseline.

Sok od grejpfruta

Sok od grejpfruta inhibira citohrom P450 3A4. Istovremeno uzimanje velikih količina (preko 1 litra dnevno) soka od grejpfruta i simvastatina je za posledicu imalo 7 puta veću izloženost simvastatinskoj kiselini.

Uzimanje 240 mL soka od grejpfruta ujutru i simvastatina uveče je takođe za posledicu imalo 1,9 puta veću izloženost. Stoga treba izbegavati uzimanje soka od grejpfruta tokom terapije simvastatinom.

Kolhicin

Tokom istovremene primene kolhicina i simvastatina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega zabeleženi su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Preporučuje se strogo kliničko praćenje pacijenata koji uzimaju ovu kombinaciju.

Rifampicin

Zbog toga što je rifampicin snažan CYP3A4 induktor, kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji rifampicinom (npr. terapija tuberkuloze) može doći do gubitka efikasnosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, površina ispod krive (PIK) koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi smanjena je za 93% tokom istovremenog uzimanja rifampicina.

Efekti simvastatina na farmakokinetiku drugih lekova

Simvastatin nema inhibitorno dejstvo na citohrom P450 3A4. Zbog toga se ne očekuje da simvastatin deluje na koncentracije u plazmi onih supstanci koje se metabolišu putem citohroma P450 3A4.

Oralni antikoagulansi

U dve kliničke studije od kojih je jedna obavljena na zdravim dobrovoljcima, a druga na pacijentima sa hiperholesterolemijom, simvastatin u dozi od 20 do 40 mg dnevno blago je pojačao dejstvo kumarinskih antikoagulanasa: protrombinsko vreme izraženo kao internacionalni normalizovani odnos (INR), poraslo je sa 1,7 na 1,8 kod zdravih dobrovoljaca, odnosno sa 2,6 na 3,4 kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, u odnosu na početnu vrednost. Opisani su veoma retki slučajevi povećanja INR-a (*International Normalized Ratio*). Kod pacijenata koji uzimaju kumarinske antikoagulanse, protrombinsko vreme treba odrediti pre početka korišćenja simvastatina, a potrebno ga je često kontrolisati u ranom stadijumu terapije da bi se utvrdilo da nije došlo do značajnih promena u protrombinskom vremenu. Kada se dokaže da je protrombinsko vreme stabilno, isto se može kontrolisati u uobičajenim intervalima preporučenim za pacijente koji primaju kumarinske antikoagulanse. Ukoliko se doza simvastatina promeni ili se terapija obustavi, potrebno je ponoviti isti postupak. U toku terapije simvastatinom nije se javljalo krvarenje niti promene protrombinskog vremena kod pacijenata koji ne uzimaju antikoagulanse.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Simvastatin je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Nije utvrđena bezbednost primene leka kod trudnica. Nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije o primeni simvastatina kod trudnica. Dobijeni su retki izveštaji o kongenitalnim anomalijama posle intrauterinog izlaganja ploda inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Međutim, u jednoj analizi oko 200 prospektivno praćenih trudnoća izloženih simvastatinu ili nekom drugom srodnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze tokom prvog trimestra trudnoće, incidenca kongenitalnih anomalija bila je slična kao u opštoj populaciji. Broj ispitivanih trudnoća bio je statistički dovoljan da bi se isključio 2,5 puta ili veći porast kongenitalnih anomalija u odnosu na opštu incidencu.

Iako ne postoje dokazi da se učestalost pojave kongenitalnih anomalija kod potomaka pacijentkinja koje su koristile simvastatin ili neki drugi srodni inhibitor HMG-CoA reduktaze, razlikovala od učestalosti u opštoj populaciji, terapija majki simvastatinom tokom trudnoće može da smanji koncentraciju mevalonata kod fetusa, koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hroničan proces na koji prekid hipolipemijske terapije u toku trudnoće ima malo uticaja u smislu dugoročnog rizika vezanog za primarnu hiperholesterolemiju. Iz tih razloga simvastatin se ne sme koristiti kod trudnica, kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili sumnjaju da su trudne. Terapiju simvastatinom moraćete obustaviti tokom trudnoće ili dok se ne dokaže da žena nije trudna (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se simvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. S obzirom na to da se mnogi lekovi izlučuju u majčino mleko i zbog potencijalno teških neželjenih dejstava, žene koje uzimaju simvastatin ne smeju dojit svoju decu (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kliničkih studija o uticaju simvastatina na plodnost kod ljudi. Simvastatin nije uticao na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Simvastatin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, treba imati u vidu da je u postmarketinškom iskustvu opisana pojava vrtoglavice, mada u retkim slučajevima.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva, koja su opisana u toku kliničkih studija i/ili postmarketinške upotrebe leka, klasifikovana su na osnovu procene učestalosti pojavljivanja u velikim, dugoročnim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, uključujući HPS i 4S, na 20536, odnosno 4444 pacijenta (videti odeljak 5.1). U HPS studiji su zabeležena samo ozbiljna neželjena dejstva, kao i mialgija, porast vrednosti transaminaza u serumu i CK. Sva neželjena dejstva koje su zabeležena u 4S studiji prikazana su u daljem tekstu. Događaji povezani sa simvastatinom čija je stopa učestalosti bila manja ili slična kao kod placeba, I ako je bilo sličnih spontano prijavljenih događaja okarakterisani su kao „retki“.

U HPS studiji (videti odeljak 5.1) kojom je obuhvaćeno 20536 pacijenata lečenih simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno (n=10269) ili placebom (n=10267) tokom prosečno 5 godina, profili bezbednosti između pacijenata su bili međusobno slični. Učestalost prekida terapije zbog neželjenih dejstava bila je slična (4,8% kod pacijenata koji su dobijali 40 mg leka Vasilip i 5,1% kod pacijenata koji su dobijali placebo). Incidenca miopatije iznosila je <0,1% kod pacijenata lečenih sa 40 mg leka Vasilip. Povećane vrednosti transaminaze (>3 x GGN, potvrđene ponovljenim testom) javile su se kod 0,21% (n=21) pacijenata lečenih sa 40 mg leka Vasilip, u poređenju sa 0,09% (n=9) pacijenata koji su dobijali placebo.

Učestalost neželjenih dejstava je podeljena na sledeći način: veoma često (> 1/10), često ($\geq 1/100$, < 1/10), povremeno ($\geq 1/1000$, < 1/100), retko ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), veoma retko (< 1/10.000), i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Retko: anemija

Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retko: anafilaksa

Psihijatrijski poremećaji:

Veoma retko: nesanica

Nepoznato: depresija

Poremećaji nervnog sistema:

Retko: glavobolja, parestezija, vrtoglavica, periferna neuropatija

Veoma retko: poremećaj pamćenja

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Nepoznato: intersticijalna bolest pluća (videti odeljak 4.4)

Gastrointestinalni poremećaji:

Retko: konstipacija, bol u abdomenu, gasovi, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pankreatitis

Hepatobilijarni poremećaji:

Retko: hepatitis/žutica

Veoma retko: insuficijencija jetre sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Retko: osip, pruritus, alopecija

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Retko: miopatija* (uključujući miozitis), rabdomioliza sa akutnom renalnom insuficijencijom ili bez nje (videti odeljak 4.4), mijalgija, grčevi mišića

*U kliničkim ispitivanjima miopatija se javila često kod pacijenata koji su lečeni simvastatinom u dozi od 80 mg dnevno u odnosu na pacijente lečene dozama od 20 mg dnevno (1,0% u odnosu na 0,02%) (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Nepoznato: tendinopatija, ponekad komplikovana rupturom, imunski-posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM)**

**Prijavljeni su veoma retki slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM), autoimunske miopatije, tokom ili nakon terapije nekim statinima. IMNM je klinički okarakterisana kao: uporna proksimalna mišićna slabost sa povećanom vrednosti kreatin kinaze, koja je prisutna i nakon prestanka terapije statinom, biopsija mišića pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajnog zapaljenja; poboljšanje nakon primene imunosupresivnih agenasa (videti odeljak 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Retko: astenija

Sindrom preosetljivosti opisan je retko i obuhvatao je sledeće pojave: angioedem, sindrom sličan lupusu, reumatsku polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, povećanu sedimentaciju eritrocita artritis i artralgiju, urtikariju, fotosenzitivnost, groznicu, crvenilo, dispneu i opštu slabost.

Laboratorijska ispitivanja:

Retko: povećane vrednosti serumskih transaminaza (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaze, γ -glutamil transpeptidaze) (videti odeljak 4.4-*Efekti na jetru*), povećane vrednosti alkalne fosfataze; povećane vrednosti CK u serumu (videti odeljak 4.4).

Tokom primene statina, uključujući lek Vasilip, zabeleženi su slučajevi povećanih vrednosti HbA1c i vrednosti glukoze u serumu natašte.

U postmarketinškom periodu nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su retki slučajevi kognitivnog oštećenja (na primer: gubitak pamćenja, zaboravnost, amnezija, poremećaj pamćenja, stanje konfuzije) koji su bili povezani sa primenom statina, uključujući simvastatin. Ove neželjene reakcije obično nisu bile ozbiljne i bile su reverzibilne nakon prestanka uzimanja statina, uz razlike u vremenu proteklom do pojave

simptoma (1 dan do nekoliko godina) i vremenu proteklom do rezolucije simptoma (medijana vremena od 3 nedelje).

Kod upotrebe nekih statina zabeležena su sledeća dodatna neželjena dejstva:

- poremećaji sna, uključujući noćne more,
- seksualna disfunkcija,
- dijabetes melitus: učestalost zavisi od prisustva ili odsustva faktora rizika (vrednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Deca i adolescenti (uzrasta od 10 do 17 godina)

U studiji koja je trajala 48 nedelja, a uključivala je decu i adolescente uzrasta od 10 do 17 godina (dečaci u II ili većem stadijumu prema *Tanner*-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom ($n = 175$), profili bezbednosti i podnošljivosti grupe koja je primala simvastatin su uopšteno bili slični profilima grupe koja je primala placebo. Dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrevanje su nepoznati. Nije dostupno dovoljno podataka nakon godinu dana terapije. (Videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do sada je zabeleženo nekoliko slučajeva predoziranja; maksimalna uzeta doza je bila 3,6 grama. Svi pacijenti su se oporavili bez posledica. U slučaju predoziranja nije potrebna specifična terapija već samo simptomatske i potporne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori HMG CoA reduktaze

ATC šifra: C10AA01

Mehanizam dejstva:

Nakon oralnog uzimanja, simvastatin (koji je neaktivni lakton) se hidrolizuje u jetri do forme odgovarajuće aktivne beta-hidroksi kiseline, koja ima snažno dejstvo na inhibiranje HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi – 3 metilglutaril CoA reduktaze). Ovaj enzim je katalizator konverzije HMG-CoA koji usporava biosintezu u ranoj fazi.

Pokazalo se da simvastatin smanjuje normalnu i povećanu koncentraciju LDL-C-a. LDL se stvara od lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) i katabolišu ga uglavnom receptori koji imaju veliki afinitet za LDL. Mehanizam efekta simvastatina na snižavanje LDL-a može da uključuje i redukciju koncentracija VLDL holesterola (VLDL-C) i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjene proizvodnje i povećanog katabolizma LDL-C-a. Apolipoprotein B takođe značajno opada tokom terapije simvastatinom. Uz to,

simvastatin umereno povećava HDL-C i redukuje TG plazme. Kao rezultat ovih promena, snižavaju se odnosi ukupni kolesterol prema HDL-C i LDL-C prema HDL-C.

Klinička efikasnost i bezbednost

Visok rizik od koronarnog oboljenja srca (CHD) ili postojeće koronarno oboljenje srca.

U HPS studiji (engl. *Heart Protection Study*) - ispitivan je efekat terapije simvastatinom na 20536 pacijenata (starosti 40-80 godina), sa ili bez hiperlipidemije i sa koronarnom bolešću srca ili drugim okluzivnim bolestima arterija ili diabetes melitusom. U ovoj studiji 10269 pacijenata je dobijalo simvastatin u dozi od 40 mg dnevno i još 10267 pacijenata dobijalo je placebo tokom perioda prosečno 5 godina. Na početku ispitivanja 6793 pacijenta (33%) imalo je koncentraciju LDL-C ispod 116 mg/dL; 5063 pacijenata (25%) imalo je koncentraciju između 116 i 135 mg/dL i 8680 pacijenata (42%) imalo je vrednosti veće od 135 mg/dL.

Terapija simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno u poređenju sa placebom značajno je smanjila rizik od mortaliteta svih uzroka (1328 [12,9%] u grupi lečenoj simvastatinom u odnosu na 1507 [14,7%] pacijenata koji su dobijali placebo, $p=0,0003$), zahvaljujući smanjenju stope mortaliteta od koronarne bolesti za 18% (587 [5,7%] prema 707 [6,9%], $p=0,0005$; apsolutno smanjenje rizika od 1,2%). Smanjenje nevascularnog mortaliteta nije dostiglo statistički značajan nivo. Simvastatin je takođe smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (kompozitni ishod koji se sastojao od nefatalnog infarkta miokarda (IM) ili smrti zbog koronarne bolesti srca) za 27% ($p<0,0001$). Simvastatin je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući i koronarni by-pass ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku) kao i za postupcima periferne i druge nekoronarne revaskularizacije za 30% ($p<0,0001$), odnosno 16% ($p=0,006$). Simvastatin je smanjio rizik za pojavu moždanog udara za 25% ($p<0,0001$) koji se može pripisati redukciji ishemijskog moždanog udara za 30% ($p<0,0001$). Osim toga, u podgrupi pacijenata sa dijabetesom, simvastatin je smanjio rizik za nastanak makrovaskularnih komplikacija, uključujući i hiruršku perifernu revaskularizaciju (hirurška intervencija ili angioplastika), amputaciju donjih ekstremiteta, ili ulkuse na nozi za 21% ($p=0,0293$). Proporcionalna redukcija stope ovih događaja bila je slična u svakoj podgrupi ispitivanih pacijenata, uključujući i one bez koronarne bolesti, ali koji su patili od cerebrovaskularnih oboljenja ili oboljenja perifernih arterija, oba pola, koji su na početku studije bili ili mlađi ili stariji od 70 godina, sa ili bez hipertenzije, a posebno one čiji je LDL kolesterol bio ispod 3,0 mmol/L u vreme uključenja u studiju.

U Skandinavskoj studiji (engl. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) preživljavanja sa simvastatinom (4S), efekat terapije simvastatinom na ukupni mortalitet procenjivan je kod 4444 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i početnim vrednostima ukupnog holesterola između 212 i 309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). U ovom multicentričnom, randomizovanom dvostruko slepom placebom kontrolisanom ispitivanju pacijenti sa anginom pectoris ili prethodnim infarktom miokarda a koji su uz dijetu i standardnu negu, uzimali simvastatin u dozi od 20 do 40 mg dnevno ($n=2221$) ili placebom ($n=2223$), u trajanju od 5,4 godine (srednje vreme). Simvastatin je smanjio rizik od smrti za 30 % (apsolutni rizik smanjen je za 3,3%). Rizik od smrti od koronarne bolesti srca bio je smanjen za 42% (apsolutni rizik smanjen je za 3,5%). Simvastatin je takođe smanjio rizik za pojavu velikih koronarnih događaja (smrt od koronarne bolesti srca plus nefatalni, „tihi“ infarkt miokarda potvrđen u bolnici) za 34%. Osim toga simvastatin je značajno smanjio rizik za pojavu fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždani udar i tranzitorni ishemijski atak) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između dve ispitivane grupe u odnosu na mortalitet koji nije kardiovaskularnog porekla.

U SEARCH studiji (engl. *The Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocystein*) procenjivan je efekat terapije simvastatinom u dozi od 80 mg u poređenju sa dozom od 20 mg (srednje vreme praćenja 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (veliki vaskularni događaji definišu se kao fatalna koronarna bolest srca, nefatalni infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, nefatalni ili fatalni moždani udar, ili periferna revaskularizacija) kod 12064 pacijenta sa infarktom miokarda u anamnezi. Nije bilo značajne razlike u incidenci velikih vaskularnih događaja između dve grupe; simvastatin u dozi od 20 mg ($n=1553$; 25,7%) u poređenju sa simvastatinom u dozi od 80 mg ($n=1447$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u vrednostima LDL-C između dve grupe tokom cele studije bila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Profil bezbednosti primene leka bio je sličan između dve ispitivane grupe, osim što je incidenca miopatije bila oko 1,0% kod pacijenata koji su dobijali simvastatin u dozi od 80 mg u poređenju sa

0,02% kod pacijenata koji su primali lek u dozi od 20 mg. Oko polovina ovih slučajeva miopatije pojavila se tokom prve godine primanja terapije. Incidenca miopatije u svakoj narednoj godini terapije bila je oko 0,1%.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana hiperlipidemija

U ispitivanjima u kojima je poređena bezbednost i efikasnost simvastatina u dozama od 10, 20, 40 i 80 mg dnevno kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, prosečno smanjenje koncentracije LDL-C iznosilo je 30, 38, 41, odnosno 47%. U studijama na pacijentima sa kombinovanom (mešovitom) hiperlipidemijom koji su dobijali simvastatin u dozi od 40 i 80 mg, prosečno smanjenje vrednosti triglicerida iznosilo je 28%, odnosno 33% (placebo 2%), a prosečan porast vrednosti HDL-C iznosio je 13%, odnosno 16% (placebo 3%).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, 175 pacijenata (99 dečaka u II ili većem stadijumu prema Tanner-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije uzrasta od 10 do 17 godina (prosečna starost 14,1 godina) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (heFH) je randomizovano na simvastatin ili placebo u periodu od 24 nedelje (osnovna studija). Za uključivanje u studiju zahtevan je LDL-C početne vrednosti između 160 i 400 mg/dL i najmanje jedan roditelj sa LDL-C vrednostima > 189 mg/dL. Doza simvastatina (jednom dnevno uveče) iznosila je 10 mg tokom prvih 8 nedelja, 20 mg u toku drugih 8 nedelja, i 40 mg posle toga. U produžetku koji je trajao 24 nedelje, 144 pacijenta izabrana da nastave sa terapijom su primala simvastatin 40 mg ili placebo.

Simvastatin je značajno smanjio vrednosti LDL-C, TG i Apo B u plazmi. Rezultati dobijeni u produžetku u 48. nedelji su bili slični rezultatima dobijenim u osnovnoj studiji. Nakon 24 nedelje terapije, postignuta srednja vrednost LDL-C iznosila je 124,9 mg/dL (opseg: 64,0-289,0 mg/dL) u grupi koja je primala simvastatin 40 mg u poređenju sa 207,8 mg/dL (opseg: 128,0-334,0 mg/dL) u placebo grupi.

Nakon 24 nedelje terapije simvastatinom (u dozama koje su rasle od 10, 20 pa do 40 mg dnevno, u intervalima od 8 nedelja), simvastatin je smanjio vrednosti LDL-holesterola za 36,8% (placebo: 1,1% povećanje u odnosu na početne vrednosti), Apo B za 32,4% (placebo: 0,5%), i medijanu triglicerida za 7,9% (placebo: 3,2%) i povećao srednje vrednosti HDL-holesterola za 8,3% (placebo: 3,6%). Dugoročna korist upotrebe leka simvastatin na kardiovaskularne događaje kod dece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je nepoznata.

Bezbednost i efikasnost doza iznad 40 mg dnevno nije proučavana kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Dugoročna efikasnost terapije simvastatinom u detinjstvu na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu nije ustanovljena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Simvastatin je neaktivni lakton koji se hidrolizom brzo razlaže *in vivo* u odgovarajuću beta-hidroksi kiselinu, koja je snažan inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se odigrava uglavnom u jetri; dok je hidroliza u plazmi kod ljudi veoma spora.

Farmakokinetički podaci su procenjivani kod odraslih pacijenata. Nisu dostupni farmakokinetički podaci koji se odnose na decu i adolescente.

Resorpcija

Simvastatin se kod ljudi dobro resorbuje i pri prvom prolazu kroz jetru dolazi do intenzivne ekstrakcije. Metabolizam u jetri zavisi od protoka krvi kroz jetru. Jetra je primarno mesto delovanja aktivnog oblika leka. Utvrđeno je da je dostupnost beta-hidroksi kiseline u sistemskoj cirkulaciji nakon oralne doze simvastatina iznosila manje od 5% doze. Maksimalna koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi se dostiže oko 1–2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istovremeno uzimanje hrane i leka ne utiče na resorpciju.

Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza simvastatina je pokazala da posle uzimanja višestrukih doza ne dolazi do akumulacije leka.

Distribucija

Vezivanje simvastatina i njegovih aktivnih metabolita za proteine plazme je veće od 95%.

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP 3A4 (videti odeljke 4.3 i 4.5). Glavni metaboliti simvastatina prisutni u ljudskoj plazmi jesu beta-hidroksi kiselina i još četiri druga aktivna metabolita. Nakon uzimanja oralne doze radioaktivno obeleženog simvastatina kod ljudi, dolazi do ekskretovanja 13% radioaktivnosti putem urina i 60% putem fecesa u roku od 96 sati. Količina leka nađena u fecesu predstavlja resorbovan ekvivalent leka izlučen u žuči, kao i neresorbovani lek. Posle intravenske injekcije metabolita beta-hidroksi kiseline, prosečno poluvreme eliminacije iznosilo je 1,9 sati. U proseku je samo 0,3% doze koja je data i.v. izlučeno putem urina u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina se aktivno preuzima u hepatocyte preko transportnog proteina OATP1B1.

Simvastatin je supstrat za efluksni transporter BCRP.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

Nosioi SLCO1B1 gena, alela c.521T>C, imaju smanjenu aktivnost OATP1B1 transportnog proteina. Srednja izloženost (PIK) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini je 120% kod heterozigotnih nosilaca (CT) i 221% kod homozigotnih nosilaca (CC) u poređenju sa pacijentima nosiocima najčešćeg genotipa (TT). U evropskoj populaciji C alel ima frekvencu od 18%. Kod pacijenata sa SLCO1B1 polimorfizmom, postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (videti odeljak 4.4)

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu standardnih ispitivanja farmakodinamike, ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama, zaključeno je da se ne mogu očekivati neki drugi rizici po zdravlje pacijenta, osim onih koji se mogu očekivati zbog farmakološkog mehanizma delovanja. Nakon primene maksimalno podnošljive doze simvastatina kod pacova i kunića nije došlo do pojave malformacija fetusa i nije bilo efekta na plodnost, reproduktivnu funkciju kao ni na neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat
Skrob, preželatizovan
Skrob, kukuruzni
Celuloza, mikrokristalna (E460)
Limunska kiselina, bezvodna (E330)
Magnezijum-stearat (E572)
Butilhidroksianizol (E320)
Askorbinska kiselina (E300)

Film tablete:

Hipromeloza (E464)
Talk (E553b)
Propilenglikol (E1520)
Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC//Al) sa 7 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurijsa Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-01059-18-001 Vasilip, film tableta, 28 x 10 mg

515-01-01060-18-001 Vasilip, film tableta, 28 x 20 mg

515-01-01061-18-001 Vasilip, film tableta, 28 x 40 mg

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.06.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.