

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Statex<sup>®</sup> 10 mg

Statex<sup>®</sup> 20 mg

Statex<sup>®</sup> 40 mg

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Statex<sup>®</sup> 10 mg tablete - jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg simvastatina.

Statex<sup>®</sup> 20 mg tablete - jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg simvastatina.

Statex<sup>®</sup> 40 mg tablete - jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg simvastatina.

Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Statex<sup>®</sup> 10 mg tablete

Svijetloružičaste, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom "10" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Statex<sup>®</sup> 20 mg tablete

Žućkastosmeđe, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom "20" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Statex<sup>®</sup> 40 mg tablete

Ružičaste, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom "40" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

*Hiperkolesterolemija* Za sniženje ukupnog i LDL-kolesterola u plazmi osoba s hiperkolesterolemijom (tip IIa), ili s hiperlipidemijom (tip IIb) u kombinaciji s dijetom, kada se samom dijetom ni ostalim nefarmakološkim mjerama (npr. fitness i smanjenje tjelesne težine) ne

postiže primjereni učinak.

*Koronarna bolest srca* Za sekundarnu prevenciju koronarne bolesti srca u bolesnika s povišenim razinama kolesterola u plazmi ( $> 5,5$  mmol/l). Profilaksa simvastatinom indicirana je ako je serumska koncentracija ukupnog kolesterola  $5,5$  mmol/l (212 mg/dl) ili veća, unatoč dijeti za sniženje kolesterola i ostalim nefarmakološkim mjerama, i mora se provoditi u kombinaciji s dijetom i ostalim nefarmakološkim mjerama (npr. tjelovježbom i smanjenjem tjelesne težine).

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Način primjene: peroralno.

Preporučena shema doziranja

Prije početka liječenja simvastatinom osoba mora početi konvencionalnu dijetu za sniženje kolesterola i ostati pri toj dijeti za vrijeme uzimanja simvastatina.

Simvastatin film-tablete treba uzimati s vodom. Tablete se mogu uzimati na prazan želudac ili nakon jela. Ne smiju se lomiti.

#### *Hiperkolesterolemija*

Uobičajena početna doza je 10 mg/dan, uzeta jednokratno, obično navečer. U osoba s blažom hiperkolesterolemijom početna doza može biti 5 mg, u kombinaciji s nefarmakološkim mjerama (npr. dijetom, tjelovježbom i smanjenjem tjelesne težine), ako se primjeren učinak ne može postići nefarmakološkim mjerama samim.

Prilagođavanje doze mora se temeljiti na određivanju razina kolesterola u plazmi u razmacima ne kraćim od 4 sedmice.

Uobičajena maksimalna dnevna doza je 40 mg. U osoba s jakom hiperkolesterolemijom koja se ne može ispraviti ni dnevnom dozom od 40 mg, i s visokim kardiovaskularnim rizikom, doza se iznimno može povećati do 80 mg na dan.

Ako se razina LDL-kolesterola snizi na manje od  $1,94$  mmol/l (75 mg/dl), ili ako se razina ukupnog kolesterola u plazmi snizi na manje od  $3,6$  mmol/l (140 mg/dl), treba razmotriti smanjivanje doze simvastatina.

### *Koronarna bolest srca i povišene razine kolesterola*

Uobičajena početna doza je 20 mg/dan, uzeta jednokratno, obično navečer. Bude li dozu potrebno prilagođavati, to treba učiniti na gore navedeni način (vidjeti poglavlje Doziranje i način primjene, Hiperkolesterolemija). Nema dokaza o učinkovitosti doza manjih od 20 mg/dan pri toj indikaciji.

*Istodobno uzimanje drugih lijekova* Simvastatin je učinkovit sam, ali i u kombinaciji s odstranjivačima žučnih kiselina (kolestiramin, kolestipol).

U slučaju istodobnog uzimanja s pripravcima za sniženje kolesterola, poput kolestipola i kolestiramina, simvastatin treba uzeti jedan sat prije, ili najmanje četiri sata nakon uzimanja kolestipola ili kolestiramina, kako bi se izbjeglo smanjenje apsorpcije simvastatina. Maksimalna preporučena doza u bolesnika koji uz simvastatin uzimaju i ciklosporin, fibrate ili niacin iznosi 10 mg/dan. (Vidjeti poglavlja 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi, *Učinci na mišiće* i 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

### *Oštećena funkcija bubrega*

Budući da se simvastatin ne izlučuje u znatnijem stupnju putem bubrega, bolesnicima s umjerenom insuficijencijom bubrega dozu, općenito, ne treba prilagođavati.

Primjenu doza većih od 10 mg/dan bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) treba pažljivo razmotriti, i pokažu li se nužnima, treba ih početi davati oprezno. (Vidjeti također poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

### *Primjena u djece i omladine (<18 godina)*

Simvastatin se ne preporučuje djeci jer nisu provedena ispitivanja neškodljivosti ni učinkovitosti. (Vidjeti također poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

### *Primjena u starijih osoba*

Klinička iskustva u starijih osoba su ograničena, a učinkovitost pri primjeni standardnih doza čini se sličnom onoj u populaciji kao cjelini.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na simvastatin ili na bilo koju pomoćnu tvar lijeka.

Aktivna bolest jetre ili neobjašnjiv, ustrajni porast vrijednosti serumskih transaminaza. Porfirija. (Vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Miopatija (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Istodobna primjena s ketokonazolom, itrakonazolom i inhibitorima proteaza HIV-a, delavirdinom i amiodaronom. (Vidjeti poglavlje 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija.)

Trudnoća i dojenje (vidjeti 4.6. Trudnoća i dojenje).

Žene u reproduktivnoj dobi, osim ako ne primjenjuju primjerenu kontracepciju.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### *Određivanje kreatin kinaze*

Kreatin kinaza (creatin kinase, CK) se ne smije određivati nakon jakog tjelesnog napora ni u prisutnosti bilo kojeg drugog značajnog čimbenika koji uzrokuje porast CK jer to otežava tumačenje dobivenog nalaza. Bude li vrijednost CK-a značajno povišena prije početka terapije ( $> 5 \times \text{ULN}$  [upper limit of normal, gornja granica referentnog raspona]), treba je ponovno odrediti 5-7 dana kasnije, da se nalaz potvrdi.

##### **Prije početka terapije**

Kliničar mora oprezno propisivati statine osobama s faktorima koji stvaraju predispoziciju za rabdomiolizu. Razinu kreatin kinaze (CK) treba odrediti prije početka uzimanja statina u sljedećim situacijama:

- oštećena funkcija bubrega,
- hipotireoza,
- nasljedni mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi,
- ranija mišićna toksičnost u anamnezi pri uzimanju statina ili fibrata,
- zloraba alkohola.

U starijih osoba ( $> 70$  godina) potrebu za tim određivanjima treba razmotriti i vodeći računa o prisutnosti drugih faktorima koji stvaraju predispoziciju za rabdomiolizu.

U tim situacijama treba odvagnuti rizik od terapije u odnosu na njenu moguću korist, a preporučuje se i kliničko praćenje.

Budu li razine CK-a prije početka terapije značajno povišena ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), terapiju ne treba započinjati.

##### *Tokom terapije*

Jave li se za vrijeme uzimanja statina bol u mišićima, slabost mišića ili grčevi, treba odrediti razinu CK-a. Bude li ona značajno povišena ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), lijek treba obustaviti.

Ako su mišićni simptomi jaki i svakodnevno uzrokuju poteškoće, treba razmotriti obustavu lijeka čak i ako je vrijednost CK-a  $\leq 5 \times \text{ULN}$ .

Ako simptomi prođu a razina CK-a se normalizira, može se razmotriti ponovno davanje statina ili davanje alternativnog statina, u najmanjoj dozi i uz pažljivo praćenje.

### **Učinci na mišiće**

Simvastatin i ostali inhibitori reduktaze HMG-CoA katkada uzrokuju miopatiju, koja se očituje mišićnom boli ili slabošću, uz izrazito povišenu vrijednost kreatin fosfokinaze (creatine phosphokinase, CPK) ( $> 10 \times$  gornja granica referentnog raspona [upper limit of normal, ULN]). Prijavljeni su rijetki slučajevi rabdomiolize, sa ili bez akutnog zatajenja bubrega zbog mioglobinurije.

U Skandinavskom ispitivanju preživljenja pri uzimanju simvastatina (Scandinavian Simvastatin Survival Study), uočen je jedan slučaj miopatije među 1399 ispitanika koji su uzimali simvastatin 20 mg, dok među 822 ispitanika koji su uzimali 40 mg na dan nije bilo nijednog slučaja miopatije za trajanja ispitivanja čiji je medijan iznosio 5,4 godine. U dva 6-mjesečna nadzirana klinička ispitivanja uočen je jedan slučaj miopatije među 436 ispitanika koji su uzimali 40 mg, i pet slučajeva miopatije među 669 ispitanika koji su uzimali 80 mg.

Učinci na mišiće ovisni su o dozi te praćenje mišićnih enzima treba pojačati kada se simvastatin propisuje u najvećim dozama.

Rizik od miopatije se povećava pri istodobnom uzimanju s određenim lijekovima, od kojih su neki bili isključeni dizajnom navedenih ispitivanja.

*Miopatija prouzročena interakcijom lijekova* Pojavnost i težina miopatije povećavaju se s pri istodobnoj primjeni inhibitora reduktaze HMG-CoA i lijekova koji mogu izazvati miopatiju i kada se uzimaju sami, kao što su npr. gemfibrozil i ostali fibrati, te niacin (nikotinska kiselina) u dozama koje snizuju lipide ( $\geq 1$  g/dan).

Uz to, čini se da se rizik od miopatije povećava i pri visokim razinama inhibicijske aktivnosti reduktaze HMG-CoA u plazmi. Simvastatin i ostali inhibitori reduktaze HMG-CoA metaboliziraju se izoformom 3A4 (CYP3A4) citokroma P450. Neki lijekovi, koji pri terapijskim dozama značajno inhibiraju taj metabolički put, mogu znatno povisiti razine inhibitora reduktaze HMG-CoA u plazmi i tako povećati rizik od miopatije. Među njih se ubrajaju ciklosporin, azolni antimikotici itrakonazol i ketokonazol, makrolidni antibiotici telitromicin, eritromicin i klaritromicin, inhibitori proteaza HIV-a,

delavirdin, amiodaron, blokator kalcijских kanala verapamil i antidepressiv nefazodon.

### *Smanjivanje rizika od miopatije*

#### 1. Opće mjere

Osobe koje počinju uzimati simvastatin treba upoznati s rizikom od miopatije i uputiti ih da odmah prijave svaku neobjašnjivu mišićnu bol, osjetljivost ili slabost. Vrijednost CPK-a veća od 10x ULN u osobe s neobjašnjivim mišićnim simptomima upućuje na miopatiju. Ako se dijagnosticira miopatija ili se na nju posumnja, liječenje simvastatinom treba prekinuti. Ako je lijek odmah obustavljen, u većini slučajeva mišićni su simptomi prošli, a vrijednost CPK se normalizirala.

Mnogi bolesnici s rabdomiolizom imali su kompliciranu anamnezu. U nekih je od ranije postojala insuficijencija bubrega, obično kao posljedica dugotrajno prisutnog dijabetesa. U tih je bolesnika nužan oprez pri povećavanju doze. Budući da nema poznatih štetnih posljedica pri nagloj obustavi lijeka, terapiju simvastatinom treba prekinuti nekoliko dana prije većeg elektivnog kirurškog zahvata, kao i pri pojavi bilo kojeg većeg nepredviđenog medicinskog ili kirurškog stanja.

S obzirom na rizik od neželjenih efekata povezanih s mišićima, a ovisnih o dozi, nužna je pažljiva procjena korist/rizik prije nego što se primijeni velika doza, npr. 80 mg.

#### 2. Mjere za smanjenje rizika od miopatije prouzročene interakcijom među lijekovima (vidjeti gore)

Liječnik koji razmatra mogućnost kombiniranog liječenja simvastatinom i lijekom koji stupa u interakciju sa simvastatinom, mora odvagati moguće koristi i rizike i mora u bolesnika pažljivo pratiti moguću pojavu znakova i simptoma mišićne boli, osjetljivosti ili slabosti, naročito tokom prvih mjeseci terapije, kao i pri svakoj titraciji jednog ili drugog lijeka prema većoj dozi. U tim se situacijama može razmotriti povremeno određivanje CPK-a, no nema jamstva da će se takvim praćenjem miopatija spriječiti.

Premda u malim, kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kombinacija fibrata ili niacina s malim dozama simvastatina, i uz pažljivo praćenje, nije bilo miopatija, kombinirana primjena simvastatina s fibratima ili niacinom se ne preporučuje, osim ako se ne ocijeni da će korist od dalje promjene razina lipida nadmašiti povećani rizik od te kombinacije.

Kombiniranje simvastatina s drugim fibratima ili a niacinom mora se izričito ograničiti na bolesnike s teškom hiperlipidemijom koja je udružena s visokim kardiovaskularnim rizikom.

Dodavanjem tih lijekova simvastatinu obično se postiže samo malo dodatno sniženje LDL-kolesterola, no može se postići dalje sniženje triglicerida i dalji porast HDL-kolesterola. Ako se koji od tih lijekova mora uzimati zajedno sa simvastatinom, kliničko iskustvo pokazuje da je rizik od miopatije manji pri uzimanju niacina negoli pri uzimanju fibrata. Primjenu simvastatina istodobno s gemfibrozilom treba izbjegavati zbog farmakokinetičke interakcije (vidjeti poglavlje 4.5).

U bolesnika koji istodobno uzimaju i ciklosporin, fibrate ili niacin, doza simvastatina ne smije, općenito, premašiti 10 mg/dan (vidjeti poglavlje 4.2. Doziranje i način primjene, *Istodobno uzimanje drugih lijekova*) jer se pri većim dozama rizik od miopatije znatno povećava. Kontraindicirano je uzimanje simvastatina istodobno s itraconazolom, ketokonazolom, inhibitorima proteaza HIV-a, delavirdinom i amiodaronom (vidjeti poglavlje 4.3. Kontraindikacije). Ne preporučuje se uzimanje simvastatina istodobno s eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, verapamilom ili nefazodonom. Ako nema alternative kratkotrajnom liječenju itraconazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ili telitromicinom, može se razmotriti kratkotrajni prekid terapije simvastatinom jer nema poznatih štetnih posljedica od kratkotrajnog prekida dugotrajne terapije za sniženje kolesterola. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s drugim lijekovima koji u terapijskim dozama snažno inhibiraju CYP3A4, osim ako koristi od kombiniranog liječenja ne nadmašuju povećani rizik.

Ne preporučuje se istodobno uzimanje grejpova soka i simvastatina jer grejpov sok znatno povećava AUC simvastatina (vidjeti poglavlje 4.5).

#### *Učinci na jetru*

Blag i asimptomatski porast vrijednosti serumskih transaminaza moguć je na početku uzimanja simvastatina i zbog toga lijek ne treba obustavljati. Nema dokaza da bi te promjene bile posljedica preosjetljivosti na simvastatin.

U dva nadzirana klinička ispitivanja s 1105 bolesnika, pojavnost ustrajno povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza, za koje je ocijenjeno da su povezane s lijekom, iznosila je tokom 6 mjeseci 0,7 % pri dozi od 40 mg, a 1,8 % pri dozi od 80 mg.

Preporučuje se pretrage jetrene funkcije obaviti u svih osoba prije početka terapije i potom ih ponavljati u određenim vremenskim razmacima (npr. dvaput na godinu) tokom prve godine terapije ili

do godine dana nakon zadnjeg povećanja doze. U osoba kojima se doza povećava do 80 mg, te pretrage treba obaviti i nakon tri mjeseca. Posebnu pozornost treba posvetiti osobama u kojih se povise razine serumskih transaminaza; u njih te pretrage treba hitno ponoviti i potom češće ponovno obavljati. Nastave li razine transaminaza rasti, naročito ako dosegnu vrijednosti triput veće od gornje granice referentnog raspona, lijek treba obustaviti.

Simvastatin treba oprezno davati osobama koje uzimaju znatne količine alkohola i/ili imaju preboljenu bolest jetre u anamnezi. Aktivne bolesti jetre ili neobjašnjiv porast transaminaza kontraindikacije su za primjenu simvastatina.

Postoji rizik od pojačanog djelovanja antagonista vitamina K (vidjeti poglavlje 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija, *Derivati kumarina*).

#### *Oštećena funkcija bubrega*

Simvastatin treba koristiti oprezno u slučaju teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti također poglavlje 4.2. Doziranje i način primjene).

#### *Sekundarna hiperkolesterolemija*

U slučaju sekundarne hiperkolesterolemije prouzročene hipotireozom ili nefrotskim sindromom, prvo treba liječiti bolest u podlozi.

*Pedijatrijska primjena* Neškodljivost i učinkovitost u djece i omladine (<18 godina) nisu provjerene te se simvastatin tablete zasad ne preporučuju za pedijatrijsku primjenu.

#### *Pomoćne supstance*

Osobe s rijetkim nasljednim poremećajima poput nepodnošenja galaktoze, Lappove deficijencije laktaze i smanjene apsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Gemfibrozil i ostali fibrati, niacin (nikotinska kiselina) u dozama koje snizuju lipide u plazmi*

( $\geq 1$  g/dan) Kada se ti lijekovi uzimaju zajedno sa simvastatinom, povećava se rizik od miopatije te istodobno uzimanje tih lijekova treba izbjegavati. Primjena zajedno s fibratima se ne preporučuje (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi/*Učinci na mišiće*).