

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Simvastatin Arrow 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg simvastatina.

Pomožna snov: 73,43 mg laktoze monohidrat

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Trioglate tablete, rožnate barve, z oznako "SV 10" na eni strani in "»" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodatek k dieti, ko dieta in drugi nefarmakološki ukrepi (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne teže) ne zadostujejo.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, kot dodatek k dieti in drugim nedietnim ukrepom za zniževanje zvišane ravni lipidov v krvi (npr. afereza LDL) ali če ti ukrepi niso primerni.

Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z dokazano aterosklerozno srčno-žilno boleznijo ali sladkorno boleznijo in normalnimi ali povečanimi vrednostmi holesterola, kot dodatek k zaščitnemu zdravljenju, za zmanjševanje drugih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Velikost odmerka je 5 – 80 mg/dan, ki ga bolnik jemlje kot enkratni peroralni odmerek zvečer. Če je treba odmerek prilagoditi, je treba to storiti v časovnih presledkih, ki niso krajši od štirih tednov, do največjega enkratnega odmerka 80 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer. 80-miligramski odmerek je priporočljiv le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za pojav srčno-žilnih zapletov.

Hiperholesterolemija

Bolniku se predpiše standardna dieta za zmanjšanje vrednosti holesterola, ki jo bolnik nadaljuje tudi med zdravljenjem s filmsko obloženimi tabletami Simvastatin Arrow.

Običajni začetni odmerek je 10 - 20 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno večje znižanje ravni holesterola LDL (več kot 45 %), je lahko začetni dnevni odmerek od 20 do 40 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka. Če je treba odmerek prilagoditi, mora biti to storjeno, kot je opisano zgoraj.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na podlagi rezultatov kontrolirane klinične raziskave je predlagani odmerek filmsko obloženih tablet Simvastatin Arrow 40 mg na dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka ali 80 mg na dan v treh deljenih odmerkih: 20 mg, 20 mg in večerni odmerek 40 mg. Filmsko obložene tablete Simvastatin Arrow se uporabljajo kot dodatek k drugim oblikam zniževanja ravni lipidov v krvi (npr. k aferezi LDL) oziroma kadar te niso na voljo.

Preprečevanje bolezni srca in ožilja

Za bolnike, pri katerih je velika nevarnost pojava koronarne srčne bolezni (s hiperlipidemijo ali brez nje), je običajni odmerek filmsko obloženih tablet Simvastatin Arrow od 20 do 40 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka. Zdravljenje se lahko začne skupaj z dieto in programom telesne vadbe. Po potrebi lahko odmerek prilagodimo, kot je opisano zgoraj.

Sočasno zdravljenje

Zdravilo Simvastatin Arrow filmsko obložene tablete je učinkovito samo ali v kombinaciji z izmenjevalci žolčnih kislin. Vzeti jih je treba več kot dve uri pred zaužitjem odmerka izmenjevalca žolčnih kislin ali več kot štiri ure po njem. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Simvastatin Arrow filmsko obložene tablete jemljejo še ciklosporin, danazol, gemfibrozil, druge fibrate (razen fenofibrata) ali niacin v odmerkih za zmanjševanje ravni lipidov (≥ 1 g/dan), dnevni odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Simvastatin Arrow filmsko obložene tablete jemljejo amiodaron ali verapamil, dnevni odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg. (Glejte poglavji 4.4 in 4.5.)

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Bolnikom z zmerno hudo ledvično okvaro odmerka ni treba spreminjati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je treba o uporabi dnevnih odmerkov, ki presegajo 10 mg, temeljito premisliti in jih (če se izkaže, da so nujno potrebni) uporabljati previdno.

Uporaba pri starejših bolnikih

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih od 10-17 leta)

Pri otrocih in mladostnikih (dečki II. stopnje ali več po Tannerjevi lestvici in deklice, ki so imele prvo menstruacijo pred najmanj enim letom, starih od 10-17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je priporočljiv začetni odmerek 10 mg enkrat na dan, zvečer. Pri otrocih in mladostnikih je potrebno, pred začetkom zdravljenja s simvastatinom, uvesti standardno dieto za zmanjševanje holesterola, s katero je potrebno nadaljevati tudi med zdravljenjem s simvastatinom.

Priporočljiv razpon odmerkov je od 10-40 mg/dan. Največji priporočeni odmerek je 40 mg/dan. Odmerki naj bodo individualno prilagojeni v skladu z zastavljenim ciljem

zdravljenja in priporočili za zdravljenje pediatričnih bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Prilagoditev odmerkov je treba izvajati v časovnih presledkih 4 tednov ali več.

Podatki o uporabi simvastatina pri otrocih pred puberteto so omejeni.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za simvastatin ali katerokoli pomožno snov
- aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno povečanje serumske vrednosti transaminaz
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, proteaznih inhibitorjev HIV, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Tako kot ostali zaviralci reduktaze HMG-CoA, lahko tudi simvastatin občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečina v mišicah, mišična občutljivost ali mišična oslabeledost s povečanjem vrednosti kreatininkinaze na več kot 10-kratno vrednost nad zgornjo normalno mejno vrednostjo. Miopatija včasih poteka v obliki rabdomiolize z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje, kar je v zelo redkih primerih povzročilo smrt. Nevarnost pojava miopatije se zveča pri veliki inhibicijski aktivnosti encima reduktaza HMG-CoA v plazmi. Nevarnost pojava miopatije/rabdomiolize je odvisna od odmerka. V kliničnih raziskavah, v katerih so bolnike skrbno spremljali in so nekatera zdravila, ki bi lahko povzročila interakcije, izključili, se je miopatija/rabdomioliza pojavila pri približno 0,02 % bolnikov, ki so jemali 20-miligramski odmerek, pri 0,08 % tistih, ki so jemali 40-miligramski odmerek, in pri 0,53 % tistih, ki so se zdravili z 80-miligramskim odmerkom.

Merjenje vrednosti kreatininkinaze

Vrednosti kreatininkinaze se ne sme meriti po naporni vadbi ali ob navzočnosti drugega možnega vzroka za zvečane vrednosti kreatininkinaze, saj to otežuje interpretacijo rezultatov. Če so vrednosti kreatininkinaze pomembno povečane (na več kot 5-kratno vrednost nad zgornjo normalno mejno vrednostjo), je treba merjenje ponoviti po 5 do 7 dneh, za potrditev rezultatov.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki se začnajo zdraviti s simvastatinom, in tiste, ki jim je bil odmerek simvastatina povečan, je treba seznaniti z nevarnostjo pojava miopatije in jim naročiti, naj o pojavu nepojasnjenih bolečin v mišicah, mišične občutljivosti ali mišične oslabeledosti nemudoma poročajo.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k rabdomiolizi, je potrebna previdnost. V naslednjih primerih je pred začetkom zdravljenja potrebno merjenje vrednosti kreatininkinaze za določitev referenčne zgornje normalne mejne vrednosti:

- starostniki (starost > 70 let)
- ledvična okvara
- nenadzorovan hipotiroidizem
- mišične okvare v osebni ali družinski anamnezi

- predhodne mišične zastrupitve s statinom ali fibratom
- prekomerno uživanje alkohola.

V takih primerih je treba oceniti, kolikšno je tveganje v primerjavi s koristnostjo zdravljenja; priporočljivo je klinično spremljanje. Če je bolnik med jemanjem fibrata ali statina že doživel mišične okvare, je treba zdravljenje z drugo učinkovino iz iste skupine začeti previdno. Če so vrednosti kreatininkinaze pomembno zvečane (na več kot 5-kratno vrednost nad zgornjo normalno mejno vrednostjo), zdravljenja ne smemo začeti.

Med zdravljenjem

Če se med zdravljenjem pojavijo bolečine v mišicah, mišična oslabeledost in krči, je treba izmeriti vrednosti kreatininkinaze. Če so izmerjene vrednosti, brez naporne vadbe, pomembno zvečane (na več kot 5-kratno vrednost nad zgornjo normalno mejno vrednostjo), je treba zdravljenje prekiniti. V primeru resnih mišičnih simptomov, ki povzročajo dnevno nelagodje, in četudi so vrednosti kreatinin kinaze manjše od 5-kratne vrednosti zgornje normalne mejne vrednosti, lahko premislimo o ustavitvi zdravljenja. Če obstaja sum na miopatijo zaradi drugih razlogov, je treba zdravljenje prekiniti.

O ponovnem začetku zdravljenja z majhnimi odmerki simvastatina ali drugega statina in ob natančnem spremljanju je možno premisliti, če simptomi izginejo in se vrednosti kreatininkinaze povrnejo na normalo.

Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovanimi večjimi kirurškimi posegi ali ob vsakem hujšem akutnem medicinskem ali kirurškem stanju.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi statinov so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Značilnosti tega pojava lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in vročina). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Ukrepi za zmanjševanje nevarnosti pojava miopatije zaradi interakcij z zdravili (glejte tudi poglavje 4.5)

Nevarnost pojava miopatije in rbdomiolize se pomembno poveča pri sočasni uporabi simvastatina z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so itrakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitorji proteaze HIV, nefazodon) ter gemfibrozilom, ciklosporinom in danazolom (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za pojav miopatije in rbdomiolize se poveča tudi pri sočasni uporabi drugih fibratov, niacina v odmerkih za zmanjševanje ravni lipidov (≥ 1 g/dan) ali pri sočasni uporabi amiodarona ali verapamila z velikimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Pri sočasnem jemanju diltiazema in 80 mg odmerkov simvastatina se tveganje le malo poveča. Tveganje za pojav miopatije se prav tako lahko poveča pri sočasnem dajanju fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5).

Posledično je, glede zaviralcev CYP3A4, jemanje simvastatina sočasno z itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom,

inhibitorji proteaze HIV in nefazodonom kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni možno izogniti, je treba ta čas zdravljenje s simvastatinom začasno prekiniti. Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem jemanju šibkejših zaviralcev CYP3A4: ciklosporina, verapamila in diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izogniti se je treba sočasnemu uživanju grenivkinega soka in simvastatina.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil ali niacin v odmerkih za zmanjševanje ravni lipidov (≥ 1 g/dan), dnevni odmerek simvastatina ne sme biti večji od 10 mg. Sočasni uporabi gemfibrozila in simvastatina se je treba izogniti, razen če je verjetno, da bo koristnost zdravljenja preseгла povečano tveganje zaradi sočasne uporabe. Koristnost sočasne uporabe 10 mg simvastatina na dan in drugih fibratov (razen fenofibrata), niacina, ciklosporina ali danazola je treba zaradi možnega tveganja sočasne uporabe natančno pretehtati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pri predpisovanju fenofibrata s simvastatinom je potrebna previdnost, saj obe učinkovini povzročata miopatijo tudi, če ju bolniki jemljejo sami.

Sočasni uporabi amiodarona ali verapamila z odmerki simvastatina, večjimi od 20 mg, se je treba izogibati, razen če je verjetno, da bo klinična koristnost večja od tveganja za pojav miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Če je kombinacija nujno potrebna, morajo biti bolniki, ki jemljejo fusidno kislino in simvastatin, skrbno nadzorovani (glejte poglavje 4.5). Upoštevati je treba možnost začasne prekinitve zdravljenja s simvastatinom.

Vpliv na jetra

V kliničnih raziskavah so se pri majhnem odstotku odraslih bolnikov, ki so jemali simvastatin, serumske vrednosti transaminaz trajno zvečale (na več kot trikratno vrednost zgornje normalne mejne vrednosti). Po prekinitvi ali prenehanju zdravljenja teh bolnikov so se vrednosti transaminaz običajno počasi spet zmanjšale do vrednosti, kakršne so bile pred zdravljenjem.

Vrednosti testov delovanja jeter je priporočljivo določiti pred začetkom zdravljenja in pozneje, kadar je klinično indicirano. Pri bolnikih, ki se jim odmerek poveča do 80 mg, je treba opraviti dodaten test pred povečanjem odmerka, 3 mesece po njem in periodično (npr. na vsakih 6 mesecev) v prvem letu zdravljenja. Posebej pozorno je treba opazovati bolnike, pri katerih se zviša serumska raven transaminaz. Pri teh bolnikih je treba preiskave ponoviti takoj in jih ves čas zdravljenja pogosteje ponavljati. Zdravljenje s simvastatinom je treba prekiniti, kadar se serumska vrednost transaminaz poveča, še posebej, če doseže trikratno vrednost zgornje normalne mejne vrednosti in vztraja dlje časa. Še posebej previdno je treba zdravilo dajati bolnikom, ki uživajo znatne količine alkohola.

Kot pri drugih zdravilih za zmanjševanje ravni lipidov so tudi po zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem povečanju ravni serumskih transaminaz (do manj kot trikratne vrednosti zgornje normalne mejne vrednosti). Te spremembe so se pojavile kmalu po začetku zdravljenja s simvastatinom, bile so običajno prehodne, brez simptomov in prekinitve zdravljenja ni bila potrebna.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot razred zdravil povečujejo koncentracijo glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni ustvarijo takšno raven hiperglikemije, ki običajno zahteva formalno obliko zdravljenja sladkorne bolezni. Ker pa statini zmanjšajo tveganje za vaskularne dogodke, to odtehta tveganje za razvoj sladkorne bolezni, zato slednje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike z dejavniki tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče 5,6 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišana raven trigliceridov, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih od 10-17 let)

V kontroliranem kliničnem preskušanju je bila ocenjena varnost in učinkovitost uporabe simvastatina pri bolnikih, starih od 10-17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, pri dečkih II. stopnje po Tannerjevi lestvici ali več in deklicah, ki so imele prvo menstruacijo pred najmanj enim letom. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s simvastatinom, je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri tistih, ki so prejeli placebo. **Uporabe odmerkov, večjih od 40 mg, pri tej populaciji niso preučevali.** V tej omejeni, kontrolirani študiji ni bilo opaznega učinka na rast ali spolno dozorevanje pri dečkih in deklicah, ali kakršnihkoli učinkov na trajanje menstrualnega ciklusa pri deklicah (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1). Med zdravljenjem s simvastatinom je treba mladostnicam svetovati uporabo ustrezne kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnikih, starih < 18 let, učinkovitost in varnost nista bili raziskani za obdobje zdravljenja > 48 tednov in prav tako niso znani dolgoročni učinki na fizično, intelektualno ter spolno dozorevanje. Uporabe simvastatina pri bolnikih, mlajših od 10 let, otrocih pred puberteto in deklicah pred prvo menstruacijo, niso preučili.

Pomožna snov:

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Interakcije z zdravili za zmanjševanje vrednosti lipidov, ki lahko povzročijo miopatijo, ko jih bolniki jemljejo same

Nevarnost pojava miopatije, vključno z rabdomiolizo, se poveča med sočasnim jemanjem fibratov in niacina (nikotinske kisline) (≥ 1 g/dan). Obstaja tudi farmakokinetična interakcija z gemfibrozilom, ki se odraža v povečani plazemski koncentraciji simvastatina (glejte *Farmakokinetične interakcije* ter poglavji 4.2 in 4.4). Pri sočasni uporabi simvastatina in fenofibrata ni dokazov, da bi bila nevarnost pojava miopatije večja kot vsota tveganj pri posamični uporabi teh dveh učinkovin. Za ostale fibrate ni na voljo ustreznih podatkov o farmakovigilanci in farmakokinetiki.

Farmakokinetične interakcije

Priporočila za odmerjanje učinkovin z medsebojnim delovanjem so povzeta v spodnji razpredelnici (podrobnosti so navedene v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Interakcije zdravil povezane s povečanim tveganjem za pojav miopatije/rabdomiolize

Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Priporočeno odmerjanje
-------------------------------------	------------------------

Močni inhibitorji CYP3A4: itakonazol ketokonazol eritromicin klaritromicin telitromicin inhibitorji proteaze HIV nefazodon	Sočasna uporaba s simvastatinom je kontraindicirana.
gemfibrozil	Sočasni uporabi se je treba izogibati, če je le-ta nujna, naj odmerek ne preseže 10 mg simvastatina na dan.
ciklosporin danazol ostali fibrati (razen fenofibrata) niacin (≥ 1 g/dan)	Odmerek naj ne preseže 10 mg simvastatina na dan.
amiodaron verapamil	Odmerek naj ne preseže 20 mg simvastatina na dan.
diltiazem	Odmerek naj ne preseže 40 mg simvastatina na dan.
fusidna kislina	Bolnike je treba skrbno nadzirati. Premisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja s simvastatinom.
grenivkin sok	Pitju grenivkega soka se je treba izogibati.

Vpliv drugih zdravil na simvastatin

Interakcije, ki vključujejo CYP3A4

Simvastatin je substrat za citokrom P450 3A4. Jemanje močnih zaviralcev citokroma P450 3A4 med zdravljenjem s simvastatinom poveča tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize zaradi večje aktivnosti zaviralca reduktaze HMG-CoA v plazmi. Ti zaviralci so itakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV in nefazodon. Posledica sočasnega jemanja itakonazola je bilo več kot 10-kratno zvečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline (aktivnemu betahidroksikislinskemu presnovku). Telitromicin je povzročil 11-kratno zvečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline.

Zaradi tega je sočasna uporaba itakonazola, ketokonazola, proteaznih zaviralcev HIV, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona kontraindicirana. Če se zdravljenju z itakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni možno izogniti, je treba ta čas zdravljenje s simvastatinom začasno prekiniti. Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem jemanju šibkejših zaviralcev CYP3A4 (ciklosporina, verapamila in diltiazema) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ciklosporin

Nevarnost pojava miopatije/rabdomiolize je večja pri sočasni uporabi ciklosporina in simvastatina, še posebno, če so odmerki simvastatina veliki (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, dnevni odmerek simvastatina zato ne sme preseči 10 mg. Čeprav mehanizem ni popolnoma znan, ciklosporin poveča površino pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) simvastatina v obliki kisline, delno verjetno zaradi inhibicije CYP3A4.

Danazol

Pri sočasnem jemanju danazola in večjih odmerkov simvastatina je tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize večje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil poveča AUC simvastatina v obliki kisline do 1,9-krat, verjetno zaradi inhibicije glukuronidacije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Amiodaron in verapamil

Nevarnost pojava miopatije in rabdomiolize se poveča med sočasno uporabo amiodarona ali verapamila z velikimi odmerki simvastatina (glejte poglavje 4.4). V klinični raziskavi, ki še poteka, so o miopatiji poročali pri 6 % bolnikov, ki so prejeli 80 mg simvastatina in amiodaron.

Analiza rezultatov, ki so na voljo iz kliničnih raziskav, je pokazala, da se je miopatija pojavila pri približno 1 % bolnikov, ki so jemali 40 ali 80 mg simvastatina in verapamil. V farmakokinetični raziskavi se je zaradi sočasne uporabe verapamila za 2,3-krat zvečala izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline, delno verjetno zaradi inhibicije CYP3A4. Zaradi tega pri bolnikih, ki sočasno jemljejo verapamil ali amiodaron, največji dnevni odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg, razen če je verjetno, da bo klinična koristnost večja od tveganja za pojav miopatije in rabdomiolize.

Diltiazem

Analiza rezultatov, ki so na voljo iz kliničnih raziskav, je pokazala, da se je miopatija pojavila pri 1 % bolnikov, ki so jemali 80 mg simvastatina in diltiazem. Tveganje za pojav miopatije se ni povečalo pri bolnikih, ki so sočasno jemali 40 mg simvastatina in diltiazem (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični raziskavi je sočasno jemanje diltiazema povzročilo 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno zaradi zaviranja CYP3A4. Največji dnevni odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diltiazem, ne sme preseči 40 mg, razen če je verjetno, da bo klinična koristnost večja od povečanega tveganja za pojav miopatije in rabdomiolize.

Fusidna kislina

Tveganje za pojav miopatije je lahko večje pri sočasni uporabi fusidne kisline in statinov, vključno s simvastatinom. Pri uporabi simvastatina so poročali o posameznih primerih pojava rabdomiolize. Premisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja s simvastatinom. Če je le-to nujno, je treba bolnike, ki jemljejo fusidno kislino in simvastatin skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira citokrom P450 3A4. Zaradi pitja velikih količin grenivkega soka (več kot 1 liter na dan) se je 7-kratno povečala izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline. Zaradi pitja 240 ml grenivkega soka zjutraj in jemanja simvastatina zvečer se je izpostavljenost povečala za 1,9-krat. Pitju grenivkega soka med zdravljenjem s simvastatinom se je treba izogibati.

Peroralni antikoagulant

V dveh kliničnih raziskavah, v eni so sodelovali zdravi prostovoljci, v drugi bolniki s hiperholesterolemijo, je simvastatin v dnevni odmerki od 20 do 40 mg rahlo okreplil učinke kumarinskih derivatov. Protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje (INR), se je pri zdravih prostovoljcih podaljšal za 1,7 do 1,8 in pri bolnikih od 2,6 do 3,4 od normalne vrednosti. Znani so zelo redki primeri povečanega INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba

protrombinski čas določiti pred začetkom zdravljenja s simvastatinom in dovolj pogosto na začetku zdravljenja ter tako zagotoviti, da se niso pojavile pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko je določen protrombinski čas stabilen, se ga lahko meri v časovnih presledkih, priporočenih za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Če se odmerek simvastatina spremeni ali zdravljenje prekine, je treba enak postopek ponoviti. Zdravljenja s simvastatinom niso povezali s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa pri bolnikih, ki niso jemali antikoagulantov.

Vpliv simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil

Simvastatin ne zavira citokroma P450 3A4. Zaradi tega ni pričakovati, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo prek citokroma P450 3A4.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Simvastatin Arrow je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Varnosti njegove uporabe pri nosečnicah niso ugotavljali. Nosečnice niso bile vključene v nobeno kontrolirano klinično raziskavo s simvastatinom. Poročila o prirojenih nepravilnostih pri dojenčkih, katerih matere so se med nosečnostjo zdravile z zaviralci reduktaze HMG-CoA, so redka. Pri analizi približno 200 natančno spremljanih nosečnosti pri ženskah, ki so v prvem trimesečju jemale zdravilo Simvastatin Arrow ali druge strukturno podobne zaviralce reduktaze HMG-CoA, so ugotovili, da je bila pojavnost prirojenih nepravilnosti primerljiva s tistimi v celotni populaciji. To število opazovanih nosečnosti je bilo statistično zadostno za izključitev 2,5-kratne ali večje pojavnosti prirojenih nepravilnosti v primerjavi s tistimi v celotni populaciji.

Čeprav ni nobenega dokaza, da bi se pojavnost prirojenih nepravilnosti pri plodih bolnic, ki jemljejo zdravilo Simvastatin Arrow ali drug strukturno podoben zaviralec reduktaze HMG-CoA, razlikovala od pojavnosti v celotni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic z zdravilom Simvastatin Arrow zniža fetalno raven mevalonata, ki je prekursor sinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato prekinitev jemanja zdravil za zmanjševanje ravni lipidov med nosečnostjo ne bi smela preveč vplivati na rezultat dolgotrajnega zdravljenja primarne hiperholesterolemije. Zaradi tega ženske, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, filmsko obloženih tablet Simvastatin Arrow ne smejo jemati. Zdravljenje s filmsko obloženimi tabletami Simvastatin Arrow je treba ustaviti med nosečnostjo ali dokler se možnost nosečnosti ne izključi (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ali se simvastatin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v mleko, ni znano. Ker se številna zdravila izločajo v mleko in ker obstaja možnost hudih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo filmsko obložene tablete Simvastatin Arrow, dojenčkov ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Simvastatin Arrow nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vseeno je treba med vožnjo ali delom s stroji upoštevati, da so, odkar je zdravilo na trgu, redko poročali o pojavu omotice.

4.8 Neželeni učinki

Pogostost spodaj naštetih neželenih učinkov, o katerih poročajo iz kliničnih raziskav in/ali podatki s tržišča, so razvrščeni na podlagi ocene njihove pogostosti pojavljanja v veliki, dalj časa trajajoči, s placebom kontrolirani klinični raziskavi, ki je vključevala raziskavi HPS in 4S z 20 536 in 4.444 bolniki (glejte poglavje 5.1). V raziskavi HPS so zabeležili le resne neželene učinke ter mialgijo, povečane serumske vrednosti transaminaz in kreatinin kinaze. V raziskavi 4S so zabeležili vse neželene učinke, ki so naštetih v nadaljevanju. Če je bila pogostost neželenih učinkov v teh raziskavah manjša ali enaka kot pri placebo in so bili isti tudi spontano prijavljeni neželeni dogodki, ki so bili zanesljivo povezani z zdravilom, so bili ti neželeni učinki razvrščeni v kategorijo "redki".

V raziskavi HPS (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih 20.536 bolnikov, ki so jemali 40 mg simvastatina v obliki tablet (n = 10.269) ali placebo (n = 10.267), je bil med raziskavo (povprečno 5 let) varnostni profil pri bolnikih, ki so prejeli tablete s simvastatinom (40 mg), primerljiv z varnostnim profilom pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Število prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bilo primerljivo (4,8 % pri bolnikih, ki so prejeli 40 mg simvastatina in 5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Miopatija se je pojavila pri < 0,1 % bolnikov, ki so se zdravili s 40-miligramskimi tabletami simvastatina. Vrednosti transaminaz so se povečale (> 3-kratno vrednost nad zgornjo mejo normalne vrednosti, kar so potrdili s ponovljenimi testi) pri 21 % (n = 21) bolnikov, ki so se zdravili s 40-miligramskimi tabletami simvastatina, in pri 0,09 % (n = 9) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki so razvrščeni: zelo pogosto (> 1/10), pogosto (\geq 1/100), občasno (\geq 1/1.000, < 1/100), redko (\geq 1/10.000, < 1/1.000), zelo redko (< 1/10.000), tudi posamični primeri.

bolezni krvi in limfatičnega sistema:

redko: anemija

bolezni živčevja:

redko: glavobol, parestezije, omotičnost, periferna nevropatija

bolezni prebavil:

redko: zaprtje, bolečine v trebuhu, napenjanje, dispepsija, driska, navzeja, bruhanje, pankreatitis

bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

redko: hepatitis/zlatenica

zelo redko: odpoved jeter

bolezni kože in podkožja:

redko: kožni izpuščaji, srbenje, plešavost

bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

redko: miopatija, rabdomioliza (glejte poglavje 4.1), bolečine v mišicah, mišični krči

splošne težave in spremembe na mestu uporabe:

redko: oslabelost

Poročila o navideznem preobčutljivostnem sindromu so redka. Pojavili so se: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, zvišanje ravni ESR, artritis in artralgijska, koprivnica, preobčutljivost za sončno svetlobo, vročina, zardevanje, oteženo dihanje in občutek slabosti.

laboratorijske preiskave:

redko: zvečanje serumske vrednosti transaminaz (alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, γ -glutamil transpeptidaza) (glejte poglavje 4.4 Vpliv na jetra), povečane vrednosti alkalne fosfataze, povečane serumske vrednosti kreatinin kinaze (KK) (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami
- izguba spomina
- spolna disfunkcija
- depresija
- posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti faktorjev tveganja (koncentracija glukoze na tešče $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi)

Otroci in mladostniki (stari od 10-17 leta)

V 48 tednov trajajoči študiji, v katero so bili vključeni otroci in mladostniki (dečki II. stopnje po Tannerjevi lestvici ali več in deklice, ki so imele prvo menstruacijo pred najmanj enim letom) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 175), stari od 10 do 17 let, sta bila profila varnosti in tolerance pri skupini, ki je bila zdravljena s simvastatinom, v splošnem podobna kot pri skupini, ki je prejela placebo. Dolgoročni učinki na fizično, intelektualno in spolno dozorevanje, niso znani. Trenutno ni na voljo dovolj podatkov po enem letu zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej je znanih le nekaj primerov prevelikega odmerjanja; največji zaužiti odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifičnega zdravljenja prevelikega odmerjanja ni. Zdravljenje je simptomatsko; zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG CoA
oznaka ATC: C10A A01

Po peroralnem vnosu se simvastatin, ki je neaktiven lakton, v jetrih hidrolizira do ustrezne, aktivne oblike, betahidroksikislina, ki močno zavira 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktazo. Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v

mevalonat in zgodnjo stopnjo pri biosintezi holesterola tako, da upočasni celotno reakcijo.

Zdravilo Simvastatin Arrow zmanjša normalne in povečane vrednosti LDL-holesterola. LDL nastaja iz lipoproteinov zelo majhne gostote (VLDL), razgradi pa se predvsem s pomočjo receptorja z visoko afiniteto za LDL. Mehanizem delovanja simvastatina (učinek zniževanja ravni LDL) vključuje zmanjšanje ravni VLDL-holesterola (VLDL-C) in indukcijo receptorjev za LDL, kar povzroči zmanjšanje nastajanja in zvečanje katabolizma LDL-holesterola. Med zdravljenjem z zdravilom Simvastatin Arrow se znatno zmanjšajo tudi vrednosti apolipoproteina B. Poleg tega zdravilo Simvastatin Arrow zmerno poveča vrednost HDL-holesterola in zmanjša plazemske koncentracije trigliceridov (TG). Rezultat teh sprememb je zmanjšano razmerje celotni holesterol/HDL-holesterol in razmerje LDL-holesterol/HDL-holesterol.

Veliko tveganje za pojav koronarne srčne bolezni ali obstoječa koronarna srčna bolezen
V raziskavi HPS (*Heart Protection Study*) so ocenjevali učinek simvastatina pri 20 536 bolnikih, starih od 40 do 80 let, s hiperlipidemijo ali brez nje in s koronarno srčno boleznijo, drugimi okluzijskimi arterijskimi boleznimi ali sladkorno boleznijo. V tej raziskavi, ki je trajala povprečno pet let, so bolniki (n = 10.267) prejeli tablete s po 40 mg simvastatina na dan ali placebo (n = 10.267). Na začetku je imelo 33 % (n = 6.793) bolnikov vrednosti LDL-holesterola pod 116 mg/dl, 25 % (n = 5.063) med 116 mg/dl in 135 mg/dl in 42 % (n = 8.680) večje od 135 mg/dl.

Zdravljenje s simvastatinom (40 mg/dan) je v primerjavi s placebom znatno zmanjšalo nevarnost umrljivosti zaradi vzrokov vseh vrst za 12,9 % (n = 1.328), jemanje placeba pa za 14,7 % (n = 1.507); p = 0,0003), in to predvsem zaradi 18 % manjše umrljivosti zaradi koronarne srčne bolezni (587 (5,7 %) v primerjavi s 707 (6,9 %)); p = 0,0005; absolutno zmanjšanje tveganja za 1,2 %. Statistično pomembne razlike glede umrljivosti, ki ni bila povezana s kardiovaskularnim vzrokom, med skupinama ni bilo. Tablete s simvastatinom so zmanjšale tudi tveganje za pojav hudih koronarnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek je zajemal tveganje za pojav miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali smrt zaradi koronarne bolezni) za 27 % (p < 0,0001). Simvastatin je zmanjšal tudi potrebo po koronarnih revaskularizacijskih posegih (koronarni obvod ali perkutana transluminalna koronarna angioplastika) in perifernih ter drugih nekoronarnih revaskularizacijskih postopkih za 30 % (p < 0,0001) in 16 % (p < 0,006). Simvastatin je zmanjšal nevarnost pojava možganske kapi za 25 % (p < 0,0001), saj se je pogostost ishemičnih kapi zmanjšala za 30 %. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je simvastatin zmanjšal tveganje za pojav zapletov na velikih žilah, vključno s potrebo po revaskularizacijskih posegih na perifernem žilju (operacija ali angioplastika), amputaciji spodnje okončine ali razjedah za 21 % (p = 0,0293). Sorazmerno zmanjšanje deleža dogodkov je bilo podobno v vseh podskupinah bolnikov: pri bolnikih brez koronarne bolezni, ki so imeli možgansko-žilno ali periferno arterijsko bolezen, pri moških in ženskah, vseh starostih pod ali nad 70 let na začetku vključevanja v raziskavo, s hipertenzijo ali brez nje in, kar je pomembno, vrednostmi holesterola LDL pod 3,0 mmol/l na začetku raziskave.

V Skandinavski raziskavi o preživetju po jemanju simvastatina (4S) so določili njegov učinek na celotno umrljivost pri 4.444 bolnikih s koronarno srčno boleznijo in osnovno serumsko vrednostjo celotnega holesterola med 212 in 309 mg/dl (med 5,5 in 8,0 mmol/l). V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi so sodelovali bolniki, ki so imeli angino pektoris ali so že doživeli miokardni infarkt, imeli dieto, standardno nego in jemali bodisi tablete s simvastatinom (n = 2.221) ali placebo (n = 2.223). Dnevni odmerek simvastatina je znašal 20 do 40 mg. Srednji čas trajanja zdravljenja je bil 5,4 let. Tablete s simvastatinom so zmanjšale tveganje za umrljivost za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja za 3,3 %) in nevarnost smrti zaradi

koronarne srčne bolezni za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja za 3,5 %). Simvastatin je zmanjšal tudi nevarnost večjih koronarnih dogodkov (umrljivost zaradi koronarne srčne bolezni ter v bolnišnici potrjenih in prikritih miokardnih infarktov brez smrtnih izidov) za 34 %. Poleg tega je statistično pomembno – za 28 % – zmanjšal nevarnost možganskožilnih dogodkov s smrtnim izidom in brez smrtnega izida (kapi in prehodnih ishemičnih napadov). Med skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik pri umrljivosti, ki ni bila povezana s srčno-žilnim vzrokom.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V primerjalni raziskavi o učinkovitosti in varnosti uporabe 10, 20, 40 in 80 mg simvastatina na dan pri bolnikih s hiperholesterolemijo se je vrednost holesterola LDL zmanjšala povprečno za 30, 38, 41 oz. 47 %. V raziskavah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so prejeli 40 in 80 mg simvastatina, se je koncentracija trigliceridov zmanjšala povprečno za 28 in 33 % (placebo: 2 %), vrednost holesterola HDL pa zvečala za povprečno 13 in 16 % (placebo: 3 %).

Klinične študije pri otrocih in mladostnikih (starih od 10-17 let)

V dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji je 175 bolnikov (99 dečkov II. stopnje po Tannerjevi lestvici ali več in 76 deklic, ki so imele prvo menstruacijo pred najmanj enim letom), starih od 10-17 let (povprečna starost 14,1 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (heFH) 24 tednov randomizano prejelo simvastatin ali placebo (osnovna študija). Za vključitev v osnovno študijo je bila zahtevana izhodiščna raven LDL-C med 160 in 400 mg/dl in vrednost ravni LDL-C > 189 mg/dl pri vsaj enem staršu. Odmerek simvastatina (enkrat na dan, zvečer) je bil prvih 8 tednov 10 mg, naslednjih 8 tednov 20 mg, nato pa 40 mg. V 24-tedenskem podaljšanju študije je 144 bolnikov izbralo nadaljevanje zdravljenja in prejelo 40 mg simvastatina ali placebo.

Simvastatin je statistično pomembno zmanjšal plazemske ravni LDL-C, TG in Apo B. Rezultati podaljšane študije so bili v 48. tednu primerljivi s tistimi iz osnovne študije. Po 24 tednih zdravljenja je bila v skupini, zdravljeni s 40 mg simvastatina, dosežena srednja vrednost LDL-C 124,9 mg/dl (razpon: 64,0-289,0 mg/dl) v primerjavi z 207,8 mg/dl (razpon: 128,0-334,0 mg/dl) v skupini, ki je prejela placebo.

Po 24 tednih zdravljenja s simvastatinom (z odmerki, ki so jih, v časovnih presledkih po 8 tednov, povečevali od 10, 20 pa vse do 40 mg na dan) je simvastatin zmanjšal povprečno vrednost LDL-C za 36,8 % (placebo: 1,1 % povečanje od izhodiščne vrednosti), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), srednjo vrednost TG za 7,9 % (placebo: 3,2 %) in povečal povprečno reven HDL-C za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dolgoročni ugodni učinki zdravljenja s simvastatinom na kardiovaskularne dogodke pri otrocih s heFH niso znani.

Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 40 mg na dan, pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nista bili raziskani. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja otrok s simvastatinom za zmanjševanje obolevnosti ali umrljivosti še ni bila ugotovljena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simvastatin je farmakološko neaktiven lakton, ki se v organizmu hitro hidrolizira v ustrezno beta-hidroksikislino, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka v glavnem v jetih; v človeški plazmi poteka počasi.

Farmakokinetične lastnosti so določali pri odraslih. Podatki o farmakokinetiki pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Absorpcija

Simvastatin se pri ljudeh dobro absorbira in se obsežno presnovi med prvim prehodom skozi jetra. Obseg presnove med prvim prehodom je odvisen od pretoka krvi skozi jetra. Jetra so prvo mesto delovanja aktivne učinkovine. Biološka uporabnost betahidroksikislina v sistemske krvnem obtoku je po peroralnem vnosu odmerka simvastatina znašala manj kot 5 % odmerka. Največje plazemske koncentracije aktivnih zaviralcev so dosežene približno 1 do 2 uri po vnosu simvastatina.

Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enkratnih in večkratnih odmerkov simvastatina je pokazala, da se zdravilo po večkratnem odmerjanju ne kopiči.

Porazdelitev

Na beljakovine se veže več kot 95 % simvastatina in njegovega aktivnega presnovka.

Izločanje

Simvastatin je substrat za CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Presnovki, ki se v človeški plazmi pojavijo v največjem obsegu, so beta-hidroksikislina in štiri drugi presnovki. Po peroralnem vnosu radioaktivnega odmerka simvastatina se je pri ljudeh v 96 urah izločilo v seč 13 % radioaktivnosti in v blato 60 % radioaktivnosti. Količina, izločena v blato, je enaka absorbiranemu zdravilu, izločenemu v žolč, in neabsorbiranemu zdravilu. Po intravenskem injiciranju beta-hidroksikislinskega presnovka je bila njegova povprečna razpolovna doba 1,9 ur. Le povprečno 0,3 % intravenskega odmerka se je izločilo v urin kot zaviralci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih farmakodinamičnih raziskavah na živalih (o toksičnosti večkratnega odmerjanja, genotoksičnosti in karcinogenosti) niso ugotovili drugih tveganj, razen tistih, ki jih lahko pričakujemo zaradi farmakološkega mehanizma. Največji odmerki simvastatina, ki so ga podgane in zajci še prenašali, niso povzročili malformacij zarodka, niso vplivali na plodnost, reprodukcijsko sposobnost ali razvoj zarodka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

v jedru tablete:	laktoza monohidrat
	mikrokristalna celuloza
	predgelirani škrob
	askorbinska kislina
	citronska kislina monohidrat
	butilhidroksianizol (E320)
	smukec
	magnezijev stearat

v filmski oblogi tablete: triacetin
hipromeloza
rdeč železov oksid (E172)
polidekstroza
makrogol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

pretisni omoti: 3 leta
HDPE vsebniki: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih navodil za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot: s PVdC obložen PVC/PE-laminat (PVC/PE/PVdC) s trdo stiskano aluminijasto folijo, v pakiranjih po 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98 in 100 tablet

vsebnik: vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena z začetnim neprodušnim zapiranjem, v pakiranjih po 30, 50, 100 in 1000 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited,
Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ,
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

pakiranje po 15 filmsko obloženih tablet: 5363-I-1828/12
pakiranje po 30 filmsko obloženih tablet: 5363-I-1829/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22. 3. 2006/2. 4. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 5. 2012