

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Simvastatin Mylan 20 mg filmsko obložene tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg zdravilne učinkovine simvastatina.

Pomožne snovi:

Laktoza monohidrat (jedro in obloga tablete)

144,06 mg na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Zdravilo Simvastatin Mylan 20 mg so filmsko obložene tablete temno rjave barve, ovalne oblike, z oznako "G" na eni in oznako "SM" razdelilna zareza "20" na drugi strani filmsko obložene tablete. Tableto lahko prepolovite na dve enaki polovici.

**4. KLINIČNI PODATKI****4.1 Terapevtske indikacije**Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo in na druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni dovolj učinkovit.

Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije kot dodatek dieti in drugim ukrepom za znižanje koncentracije maščob (npr. LDL-afereza) ali kadar ti ukrepi niso primerni.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Zmanjšanje umrljivosti in obolevnosti za kardiovaskularnimi boleznimi pri bolnikih z izraženo kardiovaskularno aterosklerozo ali sladkorno boleznijo, ki imajo normalno ali zvišano koncentracijo holesterola, kot dodatek uravnavanju drugih dejavnikov tveganja ter kot dodatek drugim oblikam kardioprotektivnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerki so v območju 5 – 80 mg/dan peroralno, kot enkratni odmerek zvečer. Če je potrebno, odmerek prilagajamo v intervalih, ki niso krajši od 4 tednov, do največjega odmerka 80 mg/dan, ki ga bolnik vzame kot enkratni odmerek zvečer. Odmerek 80 mg je priporočljiv samo pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za pojav kardiovaskularnih zapletov.

Hiperholesterolemija

Pri bolnikih moramo uvesti običajno dieto za zniževanje koncentracije holesterola, ki jo mora bolnik nadaljevati tudi v času zdravljenja z zdravilom Simvastatin Mylan. Običajni začetni odmerek je 10 - 20 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka. Bolniki, pri katerih je potrebno veliko znižanje koncentracije LDL-holesterola (več kot 45 %), lahko začnejo zdravljenje z odmerkom

20 - 40 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka. Če je potrebna prilagoditev odmerka, jo izvajamo, kot je opisano zgoraj.

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na osnovi rezultatov nadzorovane klinične študije je priporočen odmerek zdravila Simvastatin Mylan 40 mg/dan, ki ga bolnik vzame zvečer v obliki enkratnega odmerka ali 80 mg/dan v obliki 3 ločenih odmerkov: 20 mg, 20 mg in večernega odmerka 40 mg. Pri teh bolnikih moramo zdravilo Simvastatin Mylan uporabljati kot dodatek drugim ukrepom za zniževanje koncentracije maščob (npr. LDL-afereza) ali v primerih, če ti ukrepi niso izvedljivi.

#### Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Običajni odmerek zdravila Simvastatin Mylan pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav koronarne bolezni srca (s ali brez hiperlipidemije) je 20 do 40 mg/dan, ki ga vzamejo zvečer v obliki enkratnega odmerka. Zdravljenje z zdravilom lahko začnemo sočasno z uvajanjem diete in povečanjem telesne aktivnosti. Če so potrebne prilagoditve odmerka, jih moramo izvesti, kot je opisano zgoraj.

#### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Zdravilo Simvastatin Mylan je učinkovito v monoterapiji ali v kombinaciji z adsorbenti žolčnih kislin. Zdravilo mora bolnik vzeti več kot 2 uri pred ali več kot 4 ure po zaužitju adsorbenta žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Simvastatin Mylan jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil, druge fibrate (razen fenofibrata) ali niacin v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo maščob ( $\geq 1$  g/dan), odmerek zdravila Simvastatin Mylan ne sme biti večji od 10 mg/dan. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Simvastatin Mylan jemljejo amiodaron ali verapamil, odmerek zdravila Simvastatin Mylan ne sme biti večji od 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Odmerjanje pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem

Pri bolnikih z zmernim ledvičnim popuščanjem prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudim ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je potrebno skrbno pretehtati uporabo odmerkov, večjih od 10 mg/dan, ter jih, če je njihova uporaba potrebna, uvajati previdno.

#### Uporaba pri starejših bolnikih

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

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

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 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**

- alergije na (preobčutljivost za) simvastatin ali katerokoli pomožno snov,
- aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno zvišane vrednosti transaminaz v serumu,
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6),
- sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, zaviralcev HIV-proteaz, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Miopatija/rabdomioliza

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA tudi simvastatin občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, pri čemer so vrednosti kreatin-kinaze (CK - creatine kinase) več kot desetkrat večje od zgornje meje normalne vrednosti (ZMN). Miopatija se včasih pojavi v obliki rabdomiolize z ali brez prisotne akutne ledvične odpovedi, ki je sekundarna mioglobulinuriji, in je v zelo redkih primerih smrtna. Tveganje za pojav miopatije je povečano pri visoki zaviralni aktivnosti reduktaze HMG CoA v plazmi.

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo pri simvastatinu je tako kot pri ostalih zaviralcih reduktaze HMG CoA odvisno od odmerka. Po podatkih iz kliničnih študij, v katerih se je 41.050 bolnikov zdravilo s simvastatinom, 24.747 (približno 60 %) bolnikov pa vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije pri odmerku 20 mg/dan približno 0,02 %, pri odmerku 40 mg/dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg/dan pa približno 0,53 %. V teh študijah so bili bolniki skrbno spremljani, nekatera zdravila, ki lahko povzročajo interakcije, pa so bila izključena.

##### Merjenje vrednosti kreatin-kinaze

Merjenje vrednosti CK ne smemo izvajati po naporni telesni aktivnosti ali ob prisotnosti drugega možnega vzroka za povečane vrednosti CK, ker v takih primerih težko ovrednotimo izmerjene vrednosti. Če so začetne vrednosti CK značilno povišane ( $> 5 \times \text{ZMN}$ ), je potrebno za potrditev rezultatov vrednosti ponovno izmeriti še 5 do 7 dni kasneje.

##### Pred začetkom zdravljenja

Vsem bolnikom moramo ob začetku zdravljenja s simvastatinom ali ob povečanju njegovega odmerka pojasniti tveganje za pojav miopatije. Povedati jim je treba, da naj ob pojavu nepojasnjenih bolečin v mišicah, občutljivosti ali oslabeledosti mišic takoj obvestijo zdravnika.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki, ki povečujejo tveganje za pojav rabdomiolize. Za določitev referenčne začetne vrednosti moramo pred začetkom zdravljenja izmeriti vrednosti CK v naslednjih primerih:

- pri starejših bolnikih (starejši od 70 let),
- pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic,
- pri nenadzorovanem hipotiroidizmu,
- pri osebni ali družinski anamnezi dednih mišičnih obolenj,
- pri toksičnem delovanju statina ali fibrata na mišice v preteklosti,
- pri zlorabi alkohola.

V teh primerih je potrebno pretehtati tveganje zdravljenja v primerjavi z možno koristjo; priporočljivo je spremljanje kliničnega stanja. Če so se pri bolniku ob jemanju fibrata ali statina že prej pojavile težave z mišicami, moramo zdravljenje z drugim zdravilom iz iste skupine začeti previdno. Če so začetne vrednosti CK izrazito povišane ( $> 5 \times \text{ZMN}$ ), zdravljenja ne smemo začeti.

##### Med zdravljenjem

Če se v času zdravljenja s statinom pri bolnikih pojavijo bolečine v mišicah, oslabeledost mišic ali mišični krči, je potrebno izmeriti vrednosti CK. Če so te vrednosti pomembno zvišane ( $> 5 \times \text{ZMN}$ ) in bolnik ni izvajal naporne telesne aktivnosti, je potrebno zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in so za bolnika neprijetni v vsakodnevem življenju, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če so vrednosti CK  $< 5 \times \text{ZMN}$ . Če obstaja sum na prisotnost miopatije zaradi kateregakoli drugega vzroka, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izzvenijo in se vrednosti CK vrnejo v območje normalnih vrednosti, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja z istim ali drugim statinom v najmanjšem odmerku in pod strogim nadzorom.

Zdravljenje s simvastatinom je potrebno začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovano večjo operacijo ter kadar nenadoma pride do resne bolezni ali je nenadoma potrebna večja operacija.

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

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize je značilno povečano pri sočasni uporabi simvastatina z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so itraconazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaz, nefazodon) kot tudi gemfibrozilom, danazolom in ciklosporinom (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize je povečano tudi pri sočasni uporabi drugih fibratov, niacina v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo maščob ( $\geq 1$  g/dan) ter pri sočasni uporabi večjih odmerkov simvastatina z amiodaronom ali verapamilom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje je rahlo povečano tudi pri uporabi diltiazema s simvastatinom v odmerku 80 mg.

Glede na delovanje zaviralcev CYP3A4, je posledično kontraindicirana sočasna uporaba simvastatina skupaj z itraconazolom, ketokonazolom, zaviralci HIV- proteaz, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če se zdravljenju z itraconazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ne moremo izogniti, je potrebno v tem času zdravljenje s simvastatinom prekiniti. Poleg tega je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravila Simvastatin Mylan z nekaterimi šibkejšimi zaviralci CYP3A4: ciklosporinom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Sočasnemu uživanju grenivkega soka in simvastatina se moramo izogibati.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil ali niacin v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo maščob ( $\geq 1$  g/dan), odmerek simvastatina ne sme biti večji od 10 mg dnevno. Izogibati se moramo sočasni uporabi simvastatina in gemfibrozila, razen če korist opravičuje povečano tveganje ob uporabi te kombinacije zdravil. Koristi sočasne uporabe simvastatina v odmerku 10 mg dnevno skupaj z drugimi fibrati (razen fenofibratom), niacinom, danazolom ali ciklosporinom moramo skrbno pretehtati glede na možna tveganja ob uporabi teh kombinacij (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Previdnost je potrebna, če sočasno s simvastatinom predpišemo tudi fenofibrat, saj obe zdravili lahko povzročita miopatijo, tudi če ju uporabljamo samostojno.

Sočasni uporabi simvastatina, v odmerkih večjih od 20 mg dnevno, skupaj z amiodaronom ali verapamilom se moramo izogibati, razen če klinična korist opravičuje povečano tveganje za pojav miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Vplivi na delovanje jeter

V kliničnih študijah je pri majhnem številu odraslih bolnikov, ki so jemali simvastatin, prišlo do trajnega zvišanja vrednosti transaminaz v serumu (do  $> 3 \times$  ZMN). Ob prekinitvi ali opustitvi zdravljenja s simvastatinom so se vrednosti transaminaz običajno počasi znižale do vrednosti pred začetkom zdravljenja.

Priporočamo, da teste delovanja jeter opravite pred začetkom zdravljenja, nato pa kadar je to klinično indicirano. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek titriran do 80 mg, moramo dodatne teste opraviti pred začetkom titracije, 3 mesece po titraciji do odmerka 80 mg, nato pa redno (npr. vsake pol leta) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost moramo nameniti bolnikom, pri katerih pride do povišanih vrednosti transaminaz v serumu; pri teh bolnikih je potrebno meritve takoj ponoviti ter jih tudi kasneje izvajati pogosteje. Če se vrednosti transaminaz v serumu povišujejo, še zlasti, če dosežejo vrednosti  $3 \times$  ZMN in so vztrajne, je potrebno zdravljenje s simvastatinom opustiti.

Pri bolnikih, ki uživajo velike količine alkohola, se mora zdravilo uporabljati previdno.

Tako kot pri drugih zdravilih, ki znižujejo koncentracijo maščob, so tudi pri zdravljenju s simvastatinom poročali o zmernem povišanju vrednosti transaminaz v serumu ( $< 3 \times$  ZMN). Omenjene spremembe so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja s simvastatinom, pogosto so bile prehodne, brez spremljajočih simptomov ter niso zahtevale prekinitve zdravljenja.

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.

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

40-mg filmsko obložene tablete vsebujejo majhne količine glukoze in sorbitola (E420) v filmski oblogi. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ali redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 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.

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

Farmakodinamične interakcije *Interakcije z zdravili, ki znižujejo koncentracijo maščob in lahko povzročajo miopatijo tudi pri samostojni uporabi*

Tveganje za pojav miopatije, vključno z rhabdomiolizo, je povečano pri sočasni uporabi s fibrati in niacinom (nikotinsko kislino) ( $\geq 1\text{ g/dan}$ ). Poleg tega pride tudi do farmakokinetične interakcije z gemfibrozilom, kar povzroči povišanje plazemskih koncentracij simvastatina (glejte spodnje poglavje *Farmakokinetične interakcije* ter poglavji 4.2 in 4.4). Ni dokazov, da bi pri sočasni uporabi simvastatina in fenofibrata tveganje za pojav miopatije preseglo vsoto posameznih tveganj vsakega zdravila. Za druge fibrate ni na voljo zadostnih podatkov o farmakovigilanci in farmakokinetiki.

#### Farmakokinetične interakcije

Priporočila za predpisovanje učinkovin, ki vstopajo v interakcijo, so zbrana v spodnji preglednici (dodatne podrobnosti so na voljo v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### **Interakcije med zdravili, povezane z večjim tveganjem za miopatijo/rhabdomiolizo**

| <b>Zdravilo, ki vstopa v interakcijo</b>                                                                     | <b>Priporočila za predpisovanje</b>     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>Močni zaviralci CYP3A4:</i><br>itrakonazol<br>ketokonazol<br>eritromicin<br>klaritromicin<br>telitromicin | <b>Kontraindicirani s simvastatinom</b> |

|                                                                                 |                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| zaviralci HIV-proteaz<br>nefazodon                                              |                                                                                            |
| gemfibrozil                                                                     | Jemanju se je treba izogibati, a če je nujno, ne preseči odmerka 10 mg simvastatina dnevno |
| ciklosporin<br>danazol<br>drugi fibrati (razen fenofibrata)<br>niacin (1 g/dan) | Ne prekoračite odmerka 10 mg simvastatina dnevno                                           |
| amiodaron<br>verapamil                                                          | Ne prekoračite odmerka 20 mg simvastatina dnevno                                           |
| diltiazem                                                                       | Ne prekoračite odmerka 40 mg simvastatina dnevno                                           |
| grenivkin sok                                                                   | Ob jemanju simvastatina se izogibajte pitju grenivkega soka                                |

### *Učinki drugih zdravil na simvastatin*

#### *Interakcije, ki vključujejo CYP3A4*

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize tako, da v času zdravljenja s simvastatinom povečajo inhibitorno aktivnost reduktaze HMG CoA v plazmi. Med te zaviralce sodijo itrakonazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaz in nefazodon. Pri sočasni uporabi z itrakonazolom pride do več kot 10-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinovi kislini (aktiven beta-hidroksikislinski presnovek). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini.

Uporaba v kombinaciji z itrakonazolom, ketokonazolom, zaviralci HIV-proteaz, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je zato kontraindicirana. Če se zdravljenju z itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je potrebno v tem času zdravljenje s simvastatinom prekiniti. Poleg tega je potrebna previdnost pri sočasni uporabi simvastatina z nekaterimi šibkejšimi zaviralci CYP3A4: ciklosporinom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Ciklosporin*

Tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize se poveča pri sočasni uporabi s ciklosporinom, še zlasti pri večjih odmerkih simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporin, odmerek simvastatina ne sme biti večji od 10 mg dnevno. Čeprav mehanizem še ni popolnoma pojasnjen, se je pokazalo, da ciklosporin poveča AUC zaviralcev reduktaze HMG CoA. Povečanje AUC simvastatinove kisline je verjetno deloma posledica zaviranja CYP3A4.

#### *Danazol*

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize se poveča pri sočasni uporabi danazola z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinove kisline za 1,9-krat, verjetno zaradi zaviranja procesa glukuronidacije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Amiodaron in verapamil*

Tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize se poveča pri sočasni uporabi amiodarona ali verapamila skupaj z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju, ki še poteka, so poročali o miopatiji pri 6 % bolnikov, ki so jemali simvastatin v odmerku 80 mg in amiodaron.

Analiza podatkov, dostopnih iz kliničnih preskušanj, je pokazala približno 1 % pojavnost miopatije pri bolnikih, ki so jemali simvastatin v odmerku 40 mg ali 80 mg skupaj z verapamilom. V farmakokinetični študiji so pri sočasnem jemanju verapamila opazili 2,3-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini, verjetno deloma tudi zaradi zaviranja CYP3A4. Pri bolnikih, ki

sočasno s simvastatinom jemljejo amiodaron ali verapamil, odmerek simvastatina ne sme biti večji od 20 mg dnevno, razen če pričakovana klinična korist opravičuje povečano tveganje za pojav miopatije in rhabdomiolize.

#### *Diltiazem*

Analiza podatkov dostopnih iz kliničnih preskušanj, ki so na voljo, je pokazala približno 1 % pojavnost miopatije pri bolnikih, ki jemljejo simvastatin v odmerku 80 mg skupaj z diltiazemom. Tveganje za pojav miopatije ni bilo povečano pri bolnikih, ki so sočasno jemali simvastatin v odmerku 40 mg skupaj z diltiazemom (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični raziskavi so pri sočasnem jemanju diltiazema opazili 2,7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini, verjetno zaradi zaviranja CYP3A4. Pri bolnikih, ki sočasno s simvastatinom jemljejo diltiazem, odmerek simvastatina ne sme biti večji od 40 mg dnevno, razen če pričakovana klinična korist opravičuje povečano tveganje za pojav miopatije in rhabdomiolize.

#### *Grenivkin sok*

Grenivkin sok zavira citokrom P4503A4. Sočasno uživanje velikih količin (več kot 1 liter dnevno) grenivkega soka in simvastatina povzroči 7-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinovi kislini. Tudi pri zaužitju 240 ml grenivkega soka zjutraj in odmerka simvastatina zvečer je prišlo do 1,9-kratnega povečanja. Uživanju grenivkega soka se je treba v času zdravljenja s simvastatinom izogibati.

#### *Peroralni antikoagulant*

V dveh kliničnih študijah, v eni so sodelovali zdravi prostovoljci, v drugi pa bolniki s hiperholesterolemijo, je simvastatin v odmerkih 20 – 40 mg dnevno zmerno potenciral učinek kumarinskih antikoagulantov. Protrombinski čas, izražen kot INR (International Normalised Ratio - internacionalno normalizirano razmerje), se je glede na začetne vrednosti pri prostovoljcih povečal iz 1,7 na 1,8, pri bolnikih pa iz 2,6 na 3,4. V zelo redkih primerih so poročali o zvišanem INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, moramo protrombinski čas določiti pred začetkom zdravljenja s simvastatinom, nato pa v začetnem obdobju zdravljenja dovolj pogosto, da zagotovimo, da ne pride do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, ga naprej lahko spremljamo v časovnih intervalih, ki so sicer priporočeni za spremljanje bolnikov, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Ob spremembi odmerka simvastatina ali ob opustitvi zdravljenja z njim, moramo ta postopek spet ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa.

#### *Učinki simvastatina na farmakokinetiko drugih zdravil*

Simvastatin ne zavira citokroma P4503A4, zato ni pričakovati, da bi vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P4503A4.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Simvastatin Mylan je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### Nosečnost

Varnost uporabe zdravila pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Nadzorovana klinična preskušanja s simvastatinom pri nosečnicah niso bila izvedena. V redkih primerih so po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA poročali o prirojenih napakah. Analiza približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti, kjer so bile nosečnice v prvem tromesečju izpostavljene simvastatinu ali drugemu sorodnemu zaviralcu reduktaze HMG CoA, je pokazala, da je pojavnost prirojenih napak primerljiva s celotno populacijo. Število nosečnosti je bilo statistično zadostno, da lahko izključimo 2,5-kratni ali večji porast prirojenih napak glede na pojavnost v celotni populaciji.

Čeprav ni dokazov, da se pojavnost prirojenih napak pri potomcih bolnic, ki jemljejo simvastatin ali drug soroden zaviralec reduktaze HMG CoA, razlikuje od pojavnosti v celotni populaciji, lahko zdravljenje matere s simvastatinom pri plodu povzroči znižanje koncentracije mevalonata, ki je predoblika v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato bi morala imeti običajna

prekinitev zdravljenja z zdravili, ki znižujejo koncentracijo maščob med nosečnostjo, le majhen vpliv na dolgoročno tveganje zaradi primarne hiperholesterolemije. Iz teh razlogov simvastatina ne smejo jemati nosečnice, ženske, ki želijo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje s simvastatinom moramo prekiniti med nosečnostjo ali dokler se ne ugotovi, da ženska ni noseča, (glejte poglavje 4.3).

#### Dojenje

Ni znano, ali se simvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko in zaradi možnih resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo simvastatin, ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Simvastatin Mylan nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je potrebno pri vožnji in upravljanju s stroji upoštevati, da so v postmarketinškem spremljanju zdravila v redkih primerih poročali o omotici.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostost v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, o katerih so poročali v času kliničnih preskušanj in/ali med trženjem zdravila, je opredeljena na osnovi ocene njihovega deleža pojavnosti v velikih, dolgotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, vključno s preskušanjem HPS (Heart Protection Study), v katerega je bilo vključenih 20.536 bolnikov, in preskušanjem 4S, v katerega je bilo vključenih 4.444 bolnikov (glejte poglavje 5.1). V preskušanju HPS so poročali le o resnih neželenih učinkih, kot tudi o mialgiji, povišanih vrednostih transaminaz in CK v serumu. V preskušanju 4S so poročali o vseh spodaj navedenih neželenih učinkih. Neželene učinke, ki so se v teh preskušanjih pri simvastatinu pojavljali redkeje ali podobno pogosto kot pri placebo, in če se podobni pojavi dovolj pogosto pojavljajo tudi spontano, so razvrstili med 'redke'.

V preskušanju HPS (glejte poglavje 5.1), v katerega je bilo vključenih 20.536 bolnikov, ki so jemali 40 mg simvastatina dnevno ( $n = 10.269$ ) ali placebo ( $n = 10.267$ ), sta bila varnostna profila, v povprečno 5 letih sodelovanja v študiji, primerljiva pri bolnikih, ki so jemali simvastatin v odmerku 40 mg, in bolnikih, ki so jemali placebo. Deleža prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov sta bila primerljiva (4,8 % pri bolnikih, ki so jemali simvastatin v odmerku 40 mg, v primerjavi s 5,1 % pri bolnikih, ki so jemali placebo). Pojavnost miopatije je bila pri bolnikih, ki so jemali simvastatin v odmerku 40 mg  $< 0,1$  %. Povišane vrednosti transaminaz ( $> 3 \times \text{ZMN}$ , kar je bilo potrjeno pri ponovnem testu) so se pojavile pri 0,21 % ( $n = 21$ ) bolnikov, ki so jemali simvastatin v odmerku 40 mg, in pri 0,09 % ( $n = 9$ ) bolnikov, ki so jemali placebo.

#### Otroci in mladostniki (stari 10-17 let)

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. Po enem letu zdravljenja zaenkrat ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ( $> 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), vključno s posameznimi poročili.

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

redki: anemija

#### Bolezni živčevja:

redki: glavobol, parestezija, omotičnost, periferna nevropatija

**Bolezni prebavil:**

*redki:* zaprtost, bolečine v trebuhu, flatulenca, dispepsija, diareja, navzeja, bruhanje, pankreatitis

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:**

*redki:* hepatitis/zlatenica

**Bolezni kože in podkožja:**

*redki:* izpuščaj, srbenje, plešavost

**Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti:**

*redki:* mioopatija, rabdomioliza (glejte poglavje 4.4), mialgija, mišični krči

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:**

*redki:* astenija

V redkih primerih so poročali o navideznem preobčutljivostnem sindromu, pri katerem so opazili nekatere od naslednjih značilnosti: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, artritis in artralgija, urtikarija, fotosenzitivnost, navali vročine, dispneja in splošno slabo počutje.

**Preiskave**

*redki:* zvišane vrednosti transaminaz v serumu (alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza,  $\gamma$ -glutamiltanspeptidaza) (glejte poglavje 4.4, Vplivi na delovanje jeter), zvišane vrednosti alkalne fosfataze, zvišane vrednosti CK v serumu (glejte poglavje 4.4.)

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- 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)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Do sedaj so poročali le o majhnem številu primerov zaužitja prevelikega odmerka; največji vzeti odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifičnega zdravljenja za primer prevelikega odmerjanja ni. V primeru zaužitja prevelikega odmerka izvajamo ukrepe simptomatskega in podpornega zdravljenja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG CoA

Oznaka ATC: C10A A01

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je v obliki neaktivnega laktona, v jetrih hidrolizira do ustrezne aktivne beta-hidroksikislinske oblike, ki močno zavira reduktazo HMG CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA-reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo HMG CoA v mevalonat, ki je začetna in hitrost omejujoča stopnja biosinteze holesterola.

Znano je, da simvastatin zmanjšuje tako normalne kot tudi zvišane koncentracije LDL- holesterola. LDL nastane iz lipoproteinov z zelo nizko gostoto (VLDL - very-low-density protein) in se katabolizira predvsem preko LDL-receptorjev z veliko afiniteto. Mehanizem, s katerim simvastatin znižuje koncentracije LDL vključuje tako znižanje koncentracije VLDL-holesterola kot tudi indukcijo

LDL-receptorja, kar vodi v zmanjšano nastajanje in povečan katabolizem LDL-holesterola. Med zdravljenjem s simvastatinom se izrazito zniža tudi koncentracija apolipoproteina B. Poleg tega simvastatin zmerno zviša koncentracijo HDL-holesterola in zniža plazemsko koncentracijo trigliceridov. Posledično se zniža tudi razmerje med celokupnim holesterolom in HDL-holesterolom ter razmerje med LDL-holesterolom in HDL-holesterolom.

#### Veliko tveganje za pojav koronarne bolezni srca ali že obstoječa koronarna bolezen srca

V raziskavi Heart Protection Study (HPS) so ugotavljali učinek zdravljenja s simvastatinom pri 20.536 bolnikih (starost 40 – 80 let), z ali brez hiperlipidemije, ter s koronarno boleznijo srca, drugo okluzivno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo. V tej študiji je 10.269 bolnikov jemalo simvastatin v odmerku 40 mg/dan, 10.267 bolnikov pa je jemalo placebo, v študiji so sodelovali povprečno 5 let. Na začetku je imelo 6.793 bolnikov (33 %) koncentracije LDL-holesterola pod 116 mg/dl; 5.063 bolnikov (25 %) je imelo koncentracije med 116 mg/dl in 135 mg/dl; 8.680 bolnikov (42 %) pa je imelo koncentracije večje od 135 mg/dl.

Zdravljenje s simvastatinom v odmerku 40 mg/dan je v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo tveganje skupne umrljivosti (1328 [12,9 %] pri bolnikih, ki so jemali simvastatin, proti 1507 [14,7 %] pri bolnikih, ki so jemali placebo;  $p = 0,0003$ ), predvsem na račun 18 % zmanjšanja deleža smrti zaradi koronarnih bolezni (587 [5,7 %] proti 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; absolutno zmanjšanje tveganja za 1,2 %). Zmanjšanje umrljivosti zaradi nevaskularnih vzrokov ni bila statistično značilna.

Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za hude koronarne zaplete (sestavljene opazovani dogodek je vključeval miokardni infarkt brez smrtnega izida ali smrt zaradi koronarne bolezni srca) za 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin zmanjša potrebo po izvajanju posegov za koronarno revaskularizacijo (vključno s koronarnim obodom ali perkutano transluminalno koronarno angioplastiko) za 30 % ( $p < 0,0001$ ) ter posegih za periferno in drugo nekoronarno revaskularizacijo za 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatin zmanjša tveganje za možgansko kap za 25 % ( $p < 0,0001$ ), kar lahko pripišemo predvsem 30 % zmanjšanju ishemične možganske kapi ( $p < 0,0001$ ). Poleg tega je v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo simvastatin zmanjšal tveganje za zaplete na velikih žilah, vključno s tveganjem posegov za periferno revaskularizacijo (kirurški poseg ali angioplastika), amputacij spodnjih okončin ali razjed na nogah za 21 % ( $p = 0,0293$ ). Sorazmerno zmanjšanje pogostnosti dogodkov je bilo v vseh proučevanih podskupinah bolnikov podobno, tako pri tistih, ki niso imeli koronarne bolezni, ki pa so imeli cerebrovaskularno bolezen ali periferno arterijsko bolezen, tako pri moških kot pri ženskah, pri tistih, ki so bili ob vstopu v raziskavo mlajši ali starejši od 70 let, pri tistih s hipertenzijo ali brez nje, ter tudi pri tistih, ki so imeli ob vključitvi v raziskavo koncentracijo LDL-holesterola pod 3,0 mmol/l.

V raziskavi Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) so ocenjevali učinek zdravljenja s simvastatinom na celotno umrljivost pri 4.444 bolnikih s koronarno boleznijo srca in začetno vrednostjo celokupnega holesterola med 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). V tej multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v kateri so bolniki sodelovali povprečno 5,4 let, so bolnike z angino pectoris ali predhodnim miokardnim infarktom zdravili z dieto in običajno oskrbo, poleg tega pa so prejeli še simvastatin v odmerku 20 - 40 mg/dan ( $n = 2.221$ ) ali placebo ( $n = 2.223$ ). Simvastatin je zmanjšal tveganje smrti za 30 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,3 %). Tveganje za smrt zaradi koronarne bolezni srca se je zmanjšalo za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja 3,5 %). Simvastatin je zmanjšal tudi tveganje za pojav hudih koronarnih zapletov (smrt zaradi koronarne bolezni srca in bolnišnično potrjeni in tihi miokardni infarkt brez smrtnega izida) za 34 %. Poleg tega je simvastatin značilno zmanjšal tveganje za pojav cerebrovaskularnih dogodkov s smrtnim izidom ali brez smrti (kap in prehodni ishemični napadi) za 28 %. Med različnimi skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik v umrljivosti zaradi nekardiovaskularnih vzrokov.

#### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana hiperlipidemija

V študijah, ki so primerjale učinkovitost in varnost različnih odmerkov simvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo je povprečno znižanje koncentracije LDL-holesterola znašalo 30 % pri odmerku 10 mg simvastatina dnevno, 38 % pri odmerku 20 mg simvastatina dnevno, 41 % pri odmerku 40 mg simvastatina dnevno in 47 % pri odmerku 80 mg simvastatina dnevno. V študijah pri bolnikih s kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, ki so jemali simvastatin, sta bili mediani znižanja koncentracije trigliceridov 28 % pri 40 mg in 33 % pri 80 mg simvastatina dnevno (pri placebo: 2 %), povprečni povišanji koncentracij holesterola HDL pa sta bili 13 % oziroma 16 % (pri placebo: 3 %).

### Klinične študije pri otrocih in mladostnikih (starih 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 10-17 let (povprečna starost 14,1 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (heFH) 24 tednov randomizano prejemale 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 se je 144 bolnikov odločilo za nadaljevanje zdravljenja in so prejemale 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 prejemale 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 dnevnih odmerkov večjih od 40 mg, pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nista bili raziskani. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja otrok s simvastatinom za zmanjševanje obolevnosti ali umrljivosti v odrasli dobi še ni bila ugotovljena.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Simvastatin je neaktiven lakton, ki se *in vivo* hitro hidrolizira do ustrezne beta-hidroksikisline, ki je močan zaviralec reduktaze HMG CoA. Hidroliza poteka predvsem v jetrih, hitrost hidrolize v plazmi pa je pri človeku zelo majhna.

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

### *Absorpcija*

Simvastatin se pri človeku dobro absorbira, v velikem obsegu se izloči iz plazme pri prvem prehodu skozi jetra. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od pretoka krvi skozi jetra. Jetra so tudi primarno mesto delovanja aktivne oblike zdravila. Po peroralnem odmerku simvastatina je bila ugotovljena razpoložljivost beta-hidroksikisline v sistemske krvnem obtoku manjša kot 5 % odmerka. Največja plazemska koncentracija aktivnih inhibitorjev je dosežena približno 1 – 2 uri po zaužitju simvastatina. Sočasno uživanje hrane nima vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enkratnih in večkratnih odmerkov simvastatina ni pokazala akumulacije zdravila po ponovljenih odmerkih.

### *Porazdelitev*

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

### *Izločanje*

Simvastatin je substrat CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Glavni presnovki simvastatina, ki so prisotni v človeški plazmi, so beta-hidroksikislina in še štiri aktivni presnovki. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega simvastatina so pri človeku po 96 urah določili 13 % radioaktivnosti v seču, 60 % pa v blatu. Delež označenega zdravila v blatu predstavlja absorbirane

ekvivalente zdravila izločene z žolčem ter neabsorbirano zdravilo. Po intravenski injekciji beta-hidroksi kislinskega presnovka je bila njegova biološka razpolovna doba v povprečju 1,9 ur. S sečem se je v obliki presnovkov v povprečju izločilo le 0,3 % intravenskega odmerka.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na osnovi običajnih raziskav na živalih o farmakodinamiki, toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti, niso opazili drugih tveganj za bolnika kot tistih, ki jih lahko pričakujemo na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja. Pri največjih odmerkih, ki so jih podgane in kunci še prenašali, simvastatin ni povzročal okvar ploda in ni imel učinkov na plodnost, reproduktivno funkcijo ali neonatalni razvoj.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

askorbinska kislina  
butilhidroksianizol (E320)

citronska kislina monohidrat  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
predgelirani koruzni škrob  
smukec

#### Obloga tablete

hipromeloza  
laktoza monohidrat,  
titanov dioksid  
triacetin  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik iz PP z zaporko iz PE (z možnostjo dodatnega polnila iz PE)  
Al/PVC/PVdC pretisni omoti  
Al/PVC/PVAC pretisni omoti

Za vse vrste pakiranj so na voljo pakiranja po 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 in 1000 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Vsako neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je potrebno odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Generics [UK] Ltd.,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire EN6 1TL,  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-1644/08; pakiranje 30 tablet  
5363-I-1644/08; pakiranje 90 tablet

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

15.10.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04.08.2010