

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Vasilip® 10 mg film tableta të mbështjellura

Vasilip® 20 mg film tableta të mbështjellura

Vasilip® 40 mg film tableta të mbështjellura

2. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg, 20 mg apo 40 mg simvastatin.

Ekscipientët me efekt të njohur:

	10 mg film tableta të mbështjellura	20 mg film tableta të mbështjellura	40 mg film tableta të mbështjellura
laktozë (në 1 tabletë)	64,53 mg	129,05 mg	258,11 mg

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur

10 mg tableta: të rrumbullakëta, pak bikonvekse, të bardha.

20 mg tableta: të rrumbullakëta, pak bikonvekse, të bardha.

40 mg tableta: të rrumbullakëta, pak bikonvekse, të bardha, me vijë në mes në njërin anë. Tableta mund të ndahet në doza të barabarta.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hiperkolesterolemia

Trajtimi i hiperkolesterolemisë primare apo dislipidemisë së përzier, si plotësues në dietë, kur reagimi ndaj dietës apo trajtimeve tjera jo-farmakologjike (p.sh. ushtrimet, reduktimi i peshës) është joadekuat.

Trajtimi i hiperkolesterolemisë homozigote familjare (HoFH) si plotësues në dietë dhe trajtime tjera për uljen e lipideve (p.sh. aferezë LDL) apo nëse trajtimet e tilla nuk janë të përshtatshme.

Parandalimi kardiovaskular

Reduktimi i mortalitetit dhe morbiditetit kardiovaskular te pacientët me shfaqje të sëmundjes aterosklerotike kardiovaskulare apo diabet melit, me nivele normale apo të rritura të kolesterolit, si plotësues për korrigjimin e faktorëve të tjerë të rrezikut dhe terapive tjera kardio-protektive (shiko seksionin 5.1).

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Gama e dozimit është 5-80 mg/ditë që jepet përmes gojës si një dozë e vetme në mbrëmje. Rregullimet e dozimit, nëse kërkohet, duhet të bëhen në intervale prej jo më pak se 4 javë, deri në maksimumi 80

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

mg/ditë të dhënë si një dozë e vetme në mbrëmje. Doza prej 80 mg rekomandohet vetëm te pacientët me hiperkolesterolemi të rëndë dhe te ata me rrezik të lartë të komplikimeve kardiovaskulare të cilët nuk kanë arritur qëllimet e trajtimit të tyre me doza më të vogla dhe kur beneficionet priten që të jenë më të mëdha sesa rreziqet potenciale (shiko pjesët 4.4 dhe 5.1).

Hiperkolesterolemia

Pacienti duhet vendosur në dietë standarde të uljes së kolesterolit dhe duhet të vazhdojë me këtë dietë gjatë trajtimit me Vasilip. Doza e zakonshme e fillimit është 10-20 mg/ditë që jepet si një dozë e vetme në mbrëmje. Te pacientët që kanë nevojë për ulje të madhe të K-LDL-së (më shumë se 45%) mund të fillohet me 40 mg/ditë si një dozë të vetme në mbrëmje. Rregullimet e dozimit, nëse kërkohet, duhet të bëhen siç është specifikuar më lartë.

Hiperkolesterolemia homozigote familjare

Bazuar në rezultatet e studimit klinik të kontrolluar, doza e rekomanduar e fillimit është 40 mg/ditë Vasilip që merret në mbrëmje. Vasilip duhet të përdoret si plotësues në trajtimet tjera për uljen e lipideve (p.sh. aferezë LDL) te këta pacientë apo nëse nuk ka në dispozicion trajtime të tilla.

Te pacientët që marrin lomitapid në të njëjtën kohë me Vasilip, doza e Vasilip-it nuk duhet të tejkalojë 40 mg/ditë (shiko pjesët 4.3, 4.4 dhe 4.5).

Parandalimi kardiovaskular

Doza e zakonshme e Vasilip është 20 deri 40 mg/ditë që jepet si dozë e vetme në mbrëmje te pacientët me rrezik të lartë të sëmundjeve koronare të zemrës (CHD, me apo pa hiperlipidalemi). Terapia me barna mund të fillohet në të njëjtën kohë me dietën dhe me ushtrimet. Rregullimet e dozës, nëse kërkohet, duhet të bëhen siç është specifikuar më lartë.

Terapia e njëkohshme

Vasilip është efikas si i vetëm apo në kombinim me veçuesit e acidit të biles. Doza duhet të merret ose ≥ 2 orë para apo ≥ 4 orë pas dhënies së veçuesit të acidit të biles.

Te pacientët që marrin Vasilip në të njëjtën kohë me fibrate, përveç në rastin e gemfibrozil-it (shiko pjesën 4.3) apo fenofibratit, doza e Vasilip-it nuk duhet të tejkalojë 10 mg/ditë. Te pacientët që marrin amiodaron, amlodipinë, verapamil, diltiazem ose barna të cilat përmbajnë elbasvir ose grazoprevir të cilat merren njëkohësisht me barna siç janë Vasilip, doza e Vasilipit nuk duhet të tejkalojë 20 mg/në ditë. (shiko pjesët 4.4 dhe 4.5).

Dozimi në insuficiencë renale

Te pacientët me insuficiencë renale mesatare nuk është i nevojshëm ndonjë modifikim i dozës. Te pacientët me insuficiencë renale serioze (klirens të kreatinës $< 0,5$ ml/s (30 ml/min)), dozat mbi 10 mg/ditë duhet të merren në konsideratë me shumë kujdes, dhe nëse shihet si e domosdoshme, ajo duhet implementuar në mënyrë të kujdesshme.

Përdorimi te të moshuarit

Nuk janë të nevojshme rregullimet e dozimit.

Përdorimi te fëmijët dhe adoleshentët (mosha 10–17 vjeç)

Për fëmijët dhe adoleshentët (djemtë Tanner Faza II dhe më shumë dhe vajzat që janë së paku një vit pas paraqitjes së ciklit të parë menstrual, mosha 10-17 vjeç) me hiperkolesterolemi heterozigote familjare, doza e rekomanduar e fillimit është 10 mg një herë në ditë që merret në mbrëmje. Fëmijët dhe adoleshentët duhet të vendosen në dietë standarde të uljes së kolesterolit para fillimit të trajtimit me simvastatin; dieta duhet të vazhdohet gjatë trajtimit me simvastatin.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Gama e rekomanduar e dozimit është 10-40 mg/ditë; doza maksimale e rekomanduar është 40 mg/ditë. Dozat duhet të individualizohen sipas qëllimit të rekomanduar të terapisë siç është rekomanduar në rekomandimet e trajtimit pediatrik (shiko pjesën 4.4 dhe 4.5). Rregullimet duhet të bëhen në intervale prej 4 javësh apo më shumë.

Përvoja me simvastatin te fëmijët në periudhën para pubertetit është e kufizuar.

Metoda e dhënies

Vasilip është për dhënie orale. Vasilip mund të jepet si dozë e vetme në mbrëmje.

4.3 Kundër-indikacionet

- Hipersensitivitet në substancën aktive apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1.
- Sëmundje aktive e mëlçisë apo ngritje të vazhdueshme të pashpjegueshme të serum transaminazës.
- Shtatzënia dhe ushqimi me gji (shiko seksionin 4.6).
- Dhënia e njëkohshme e inhibitorëve të fortë CYP3A4 (agjentët që rrisin AUC-në me pothuajse 5 fish apo më shumë) (p.sh. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitorët e proteazës HIV (p.sh. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon dhe produktet mjekësore që përmbajnë cobicistat) (shiko seksionin 4.4 dhe 4.5).
- Dhënia e njëkohshme e gemfibrozilit, ciklosporinit apo danazolit (shiko seksionin 4.4 dhe 4.5).
- Te pacientët me HoFH, dhënia e njëkohshme e lomitapidit me doza > 40 mg Vasilip (shiko seksionet 4.2, 4.4 dhe 4.5).

4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Miopatia/rabdomioliza

Simvastatin, si inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, nganjëherë shkakton miopati që manifestohet si dhimbje muskujsh, brishtësi apo pafuqi me kreatinë kineze (KK) mbi dhjetë herë sa limiti i sipërm i normales (ULN). Miopatia nganjëherë merr formën e rabdomiolizës me ose pa mosfunksionim akut të veshkave që është sekondare ndaj mioglobininurisë, dhe në raste shumë të rralla janë paraqitur fatalitete. Rreziku i miopatisë rritet me nivele të larta të aktivitetit inhibues në plazmë të HMG-CoA reduktazës.

Sikur me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, rreziku i miopatisë/rabdomiolizës është e lidhur me dozën. Në bazën e të dhënave të eksperimenteve klinike në të cilën 41,413 pacientë janë trajtuar me simvastatin, 24,747 (afërsisht 60%) e të cilëve ishin regjistruar në studime me përcjellje mesatare prej së paku 4 vitesh, incidenca e miopatisë ishte afërsisht 0,03%, 0,08% dhe 0,61% me 20, 40 dhe 80 mg/ditë respektivisht. Në këto eksperimente, pacientët janë monitoruar prej së afërmi dhe janë përjashtuar disa produkte mjekësore ndërvepruese.

Në eksperimentet klinike në të cilat pacientët me të kaluar me infarkt miokardial ishin trajtuar me simvastatin 80 mg/ditë (përcjellja mesatare 6,7 vjet), incidenca e miopatisë ishte 1,0% krahasuar me 0,02% për pacientët me 20 mg/ditë. Afërsisht gjysma e këtyre rasteve të miopatisë janë paraqitur gjatë vitit të parë të trajtimit. Incidenca e miopatisë gjatë çdo viti pasues të trajtimit ishte afërsisht 0,1% (shiko seksionin 4.8 dhe 5.1).

Rreziku i miopatisë është më i madh te pacientët në trajtim me simvastatin 80 mg krahasuar me terapi të tjera të bazuara në statin me efikasitet të ngjashëm të uljes së LDL-K-së. Prandaj, doza prej 80 mg e simvastatin duhet të përdoret te pacientët me hiperkolesterolemi të rëndë dhe me rrezik të lartë për komplikime kardiovaskulare të cilët nuk kanë arritur qëllimin e trajtimit të tyre me doza më të ulëta dhe kur benefitet priten që të kalojnë rreziqet potenciale. Te pacientët që marrin simvastatin 80

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

mg për të cilët nevojitet një agjent ndërveprues, duhet përdorur dozë më të ulët të simvastatinës apo regjim tjetër alternativ të bazuar në statinë me më pak potencial për ndërveprim bari me bar (shiko më poshtë *Masat për të zvogëluar rrezikun e miopatisë të shkaktuar nga ndërveprimi i produkteve mjekësore* dhe seksionet 4.1, 4.3 dhe 4.5).

Në eksperimentet klinike në të cilat pacientët me rrezikshmëri të lartë të sëmundjeve kardiovaskulare janë trajtuar me simvastatin 40 mg/ditë (përcjellja mesatare 3,9 vite), incidenca e miopatisë ishte afërsisht 0,05% për pacientët jo-kinezë (n = 7367) krahasuar me 0,24% për pacientët kinezë (n = 5468). Derisa popullata e vetme e vlerësuar në këtë eksperiment klinik ishte ajo Kineze, duhet pasur kujdes kur u përshkruhet simvastatin pacientë Aziatikë dhe duhet përdorur dozën më të vogël të nevojshme.

Funksioni i reduktuar i proteinave transportuese

Funksioni i reduktuar i proteinave transportuese hepatike OATP mund të rrisë ekspozimin sistematik të acidit të simvastatinës dhe të rrisë rrezikun e miopatisë dhe rabdomiolizës. Funksioni i reduktuar mund të shfaqet si rezultat i inhibimit nga barërat ndërvepruese (p.sh. ciklosporina) apo te pacientët që janë bartës të gjenotipit SLCO1B1 c.521T>C.

Pacientët bartës të kodimit të alleljes së gjenit SLCO1B1 (c.521T>C) për proteinën më pak aktive OATP1B1 kanë një ekspozim të rritur sistematik të acidit simvastatin dhe rrezik të rritur nga miopatia. Rreziku i miopatisë që lidhet me dozën e lartë (80 mg) të simvastatinës është rreth 1% në përgjithësi, pa testim gjenetik. Bazuar në rezultatet e eksperimentit SEARCH, bartësit e alleleve homozigote C (të quajtura gjithashtu CC) të trajtuar me 80 mg kanë rrezik prej 15% nga miopatia brenda një viti, ndërsa rreziku te bartësit e alleleve heterozigote C (CT) është 1,5%. Rreziku korrespondues është 0,3% te pacientët që kanë gjenotipin më të zakonshëm (TT) (shiko seksionin 5.2). Atëherë kur është në dispozicion, caktimi i gjenotipit për prezencën e alleles C duhet të merret në konsideratë si pjesë e vlerësimit benefit-rrezik para përshkrimit të simvastatinës 80 mg për pacientët individual dhe dozat e larta duhet shmangur te ata që zbulohen që janë bartës të gjenotipit CC. Sidoqoftë, mungesa e këtij gjeni pas gjenotipimit nuk e përjashton mundësinë e paraqitjes së miopatisë.

Matja e kreatin kinazës

Kreatinë kinaza (KK) nuk duhet të matet pas ushtrimit të lodhshëm apo në prani të ndonjë shkaktari të mundshëm alternativ të rritjes së KK-së pasi që kjo e bën të vështirë interpretimin e vlerës. Nëse nivelet e KK-së janë dukshëm më të ngritura në nivelin bazë (> 5 x ULN), nivelet duhet të maten përsëri brenda 5 deri 7 ditësh për të konfirmuar rezultatet.

Para trajtimit

Të gjithë pacientët që fillojnë terapinë me simvastatin, apo ata doza e simvastatinës e të cilëve është duke u rritur, duhet të këshillohen lidhur me rrezikun e miopatisë dhe duhet t'u thuhet që të raportojnë menjëherë çfarëdo dhimbje të pashpjegueshme të muskujve, ndonjë ndjeshmëri apo pafuqi.

Duhet pasur kujdes te pacientët me faktorë predispozues për rabdomiolizë. Për të caktuar vlerën referuese të nivelit bazë, niveli i KK-së duhet të matet para fillimit të trajtimit në situatat në vijim:

- Te të moshuarit (mosha ≥ 65 vjeç)
- Te gjinia femërore
- Te çrregullimet e veshkave
- Te hipotirodizmi i pakontrolluar
- Te personat me të kaluar personale apo familjare të çrregullimeve të trashëguara muskulore
- Te personat me të kaluar me toksicitet muskulor me statin apo fibrate
- Te personat që abuzojnë me alkool

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Në situata të tilla, rreziku i trajtimit duhet të merret në konsideratë në lidhje me benefitet e mundshme dhe rekomandohet monitorimi klinik. Nëse pacienti më parë ka përjetuar çrregullim muskolor me fibrat apo statin, trajtimi me anëtare tjetër të klasës duhet të fillohet vetëm me kujdes. Nëse nivelet e KK-së janë dukshëm më të ngritura në nivelin bazë ($> 5 \times \text{ULN}$), trajtimi nuk duhet filluar.

Gjatë trajtimit

Nëse shfaqen dhimbje muskujsh, dobësi të muskujve apo ngërçe derisa pacienti është duke marrë trajtim me statin, duhet matur nivelet e tyre të KK-së. Nëse zbulohet se këto nivele janë të ngritura dukshëm ($> 5 \times \text{ULN}$), pa ushtrime të lodhshme, trajtimi duhet ndërprerë. Nëse simptomat muskulore janë të rënda dhe shkaktojnë parehati gjatë ditës, edhe nëse nivelet e KK-së janë $< 5 \times \text{ULN}$, duhet marrë në konsideratë ndërprerjen e trajtimit. Nëse për ndonjë arsye dyshohet për miopati, trajtimi duhet ndërprerë.

Ka pasur raporte shumë të rralla të miopatisë nekrotizuese të imuno-ndërmjetësuar (IMNM) gjatë apo pas trajtimit me disa statina. IMNM-ja klinikisht karakterizohet me dobësim të vazhdueshëm të muskujve proksimal dhe rritje të serumit kreatinë kinezë, të cilat vazhdojnë pavarësisht nga ndërprerja e trajtimit me statin (shiko seksionin 4.8).

Nëse simptomat përmirësohen dhe nivelet e KK-së kthehen në nivel normal, atëherë ri-dhënia e statinës apo dhëna e statinës alternative mund të merret në konsideratë në dozën më të vogël dhe me monitorim prej së afërmi.

Nivel më i lartë i miopatisë është vërejtur te pacientët e titruar me dozën 80 mg (shiko seksionin 5.1). Rekomandohen matjet periodike të KK-së meqë ato mund të jenë të dobishme për të identifikuar rastet subklinike të miopatisë. Megjithatë, nuk ka garanci që monitorimi i tillë do të parandalojë miopatinë.

Terapia me simvastatin duhet të ndërpritet përkohësisht disa ditë para ndonjë operacioni të madh të paracaktuar dhe kur pason ndonjë gjendje madhore mjekësore apo kirurgjike.

Masat për të zvogëluar rrezikun nga miopatia të shkaktuar nga ndërveprimet e produkteve mjekësore (shiko gjithashtu seksionin 4.5)

Rreziku nga miopatia dhe rabdomioliza rritet dukshëm me përdorim të njëkohshëm të simvastatinës me inhibitorë të fuqishëm të CYP3A4 (siç janë itrakonazole, ketokonazole, posakonazole, vorikonazole, eritromicin, claritromicin, telitromicin, inhibitorë të proteazës HIV (p.sh. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, produktet mjekësore që përmbajnë cobicistat), si dhe gemfibrozil, ciklosporin dhe danazol. Përdorimi i këtyre produkteve mjekësore kundërrindikohet (shiko seksionin 4.3).

Rreziku nga miopatia dhe rabdomioliza rritet gjithashtu me përdorim të njëkohshëm të amiodarone, amlodipine, verapamil apo diltiazem me disa doza të simvastatin (shiko seksionet 4.2 dhe 4.5). Rreziku nga miopatia, duke përfshirë edhe rabdomiolizën, mund të rritet me dhënie të njëkohshme të acidit fusidik me statina (shiko seksionin 4.5). Për pacientët me HoFH, ky rrezik mund të rritet me përdorim të njëkohshëm të lomitapidit me simvastatin.

Rrjedhimisht, sa i përket inhibitorëve CYP3A4, përdorimi i njëkohshëm i simvastatinit me itrakonazol, ketokonazole, posakonazole, vorikonazole, inhibitorë të HIV proteazës (p.sh. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, claritromicin, telitromicin, nefazodone dhe produkte mjekësore që përmbajnë kobicistat kundërrindikohet (shiko seksionet 4.3 dhe 4.5). Nëse trajtimi me inhibitorë të fuqishëm CYP3A4 (agjentë që rrisin AUC-në 5 fish apo më shumë) është i pashmangshëm, terapia me simvastatin duhet pezulluar (dhe duhet marrë në konsideratë përdorimi i statinës alternative) gjatë kohës së trajtimit. Për më tepër, duhet pasur kujdes gjatë kombinimit të simvastatinit me disa lloje të

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

inhibitorëve CYP3A4 më pak të fuqishëm: flukonazol, verapamil, diltiazem (shiko seksionet 4.2 dhe 4.5). Marrja e njëkohshme e lëngut të grejpfrutit dhe simvastatinit duhet shmangur.

Përdorimi i simvastatinit me gemfibrozil kundërrindkohet (shiko seksionin 4.3). Për shkak të rrezikut të rritur nga miopatia dhe rabdomioliza, doza e simvastatinit nuk duhet të kalojë 10 mg në ditë te pacientët që marrin simvastatin me fibrate tjera, përveç fenofibrate. (Shiko seksionet 4.2 dhe 4.5.) Duhet pasur kujdes kur përshkruhet fenofibrate me simvastatin, pasi që cilido agjent mund të shkaktojë miopati kur jepet i vetëm.

Vasilip nuk duhet të jepet bashkë me formulimet sistematike të acidit fusidik apo brenda 7 ditëve nga ndërprerja e trajtimit me acid fusidik. Te pacientët te të cilët përdorimi i acidit fusidik sistematik konsiderohet si thelbësor, trajtimi me statin duhet të ndërprehet gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Ka pasur raportime të rabdomiolizës (duke përfshirë disa fatalitete) te pacientët që merrnin acid fusidik dhe statina në kombinim (shiko seksionin 4.5). Pacienti duhet këshilluar që të kërkojë këshilla mjekësore menjëherë nëse përjetojnë ndonjë simptomë të dobësimit të muskujve, dhimbjeve apo pafuqisë.

Terapia me statin mund të ri-fillohet shtatë ditë pas dozës së fundit të acidit fusidik.

Në rrethana të jashtëzakonshme, kur është i nevojshëm trajtimi i zgjatur me acid fusidik sistematik, p.sh. në trajtimin e infektiveve të rënda, nevoja për dhënie të Vasilip bashkë me acid fusidik duhet të merret në konsideratë në baza të secilit rast nën mbikëqyrje të afërt mjekësore.

Përdorimi i kombinuar i simvastatin në doza më të larta se 20 mg në ditë me amiodarone, amlodipine, verapamil apo diltiazem duhet shmangur. Te pacientët me HoFH, përdorimi i kombinuar i simvastatin në doza më të larta se 40 mg në ditë me lomitapid duhet shmangur (shiko seksionet 4.2, 4.3 dhe 4.5).

Pacientët që marrin barëra tjera që janë të etiketuara se kanë efekt mesatar inhibues në CYP3A4 në të njëjtën kohë me simvastatin, veçanërisht në doza më të larta të simvastatinës, mund të kenë rrezikshmëri të rritur për miopati. Kur simvastatin jepet bashkë me inhibitorë mesatar të CYP3A4 (agjentë që rrisin AUC-në afërsisht 2-5 fish), mund të jetë e nevojshme rregullimi i dozës së simvastatin. Për disa inhibitorë mesatar të CYP3A4, p.sh. diltiazem, rekomandohet doza maksimale e simvastatin prej 20 mg (shiko seksionin 4.2).

Simvastatina është supstrat i transporterit të proteinës që është rezistente ndaj karcinomës së gjirit (BCRP). Aplikimi i njëkohshëm i barnave të cilat janë inhibitorë të BCRP (p.sh. elbasvir dhe grazoprevir) mund të shkaktojë rritjen e koncentrimin të simvastatinës në plazmë dhe rrezik të shtuar nga miopatia; për këtë arsye duhet të shqyrtohet përshtatshmëria e dozës së simvastatinës varësisht nga doza e përshkruar. Aplikimi i njëkohshëm i elbasvirit dhe grazoprevira me simvastatin nuk është testuar; por doza e simvastatinës nuk duhet të tejkalohet 20 mg në ditë te pacientët të cilët njëkohësisht marrin barna të cilat përmbajnë elbasvir ose grazoprevir (shihni seksionin 4.5).

Rastet e rralla të miopatisë/rabdomioliza janë lidhur me dhënien e njëkohshme të inhibitorëve të reduktazës HMG-CoA dhe dozave të niacinit (acid nikotinik) për modifikim të lipideve (≥ 1 g/ditë), ku secila nga këto mund të shkaktojë miopati kur jepet si e vetme.

Në eksperimentet klinike (përcjellja mesatare 3,9 vite) ku janë përfshirë pacientë me rrezikshmëri të lartë nga sëmundjet kardiovaskulare dhe me nivele të kontrolluara mirë të LDL-K me simvastatin 40 mg/ditë me ose pa ezetimibe 10 mg, nuk ka pasur benefite rritëse për rezultatet kardiovaskulare me shtimin e dozave të niacinit (acid nikotinik) për modifikim të lipideve (≥ 1 g/ditë). Prandaj, mjekët që mendojnë për terapi të kombinuar të simvastatinit dhe dozave (≥ 1 g/ditë) të niacinit (acid nikotinik) për modifikim të lipideve apo produkteve që përmbajnë niacin duhet të vlerësojnë me kujdes benefitet dhe rreziqet potenciale dhe duhet të monitorojnë me kujdes pacientët për ndonjë shenjë dhe simptomë

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

të dhimbjes së muskujve, ndjeshmërisë së muskujve në dhimbje dhe pafuqi të tyre, veçanërisht gjatë muajve të parë të terapisë dhe kur doza e cilitdo produkt mjekësor është rritur.

Përveç kësaj, në këtë eksperiment, incidenca e miopatisë ishte afërsisht 0,24% për pacientët kinezë me simvastatin 40 mg apo ezetimibe/simvastatin 10/40 mg krahasuar me 1,24 % për pacientët Kinezë me simvastatin 40 mg apo ezetimibe/simvastatin 10/40 mg të dhënë bashkë me acid nikotinik/laropiprant 2000 mg/40 mg me lëshim të modifikuar. Meqë popullata e vetme Aziatike e vlerësuar në këtë eksperiment klinik ishte ajo Kineze dhe incidenca e miopatisë është më e lartë te pacientët Kinezë sesa te ata jo-Kinezë, dhënia e simvastatinit bashkë me doza të niacinit (acid nikotinik) për modifikim të lipideve (≥ 1 g/ditë) nuk rekomandohet te pacientët Aziatikë.

Acipimoks është i lidhur në mënyrë strukturore me niacinin. Edhe pse acipimoksi nuk është studiuar, rreziku për efekte toksike që lidhen me muskuj mund të jetë i ngjashëm me atë nga niacini.

Efektet hepatike

Në studimet klinike, rritjet e vazhdueshme (deri në $> 3 \times \text{ULN}$) të serum transaminazës janë paraqitur te disa pacientë të rritur që kanë marrë simvastatin. Kur ndalohej apo ndërpritej dhënia e simvastatinit këtyre pacientëve, nivelet e transaminazës zakonisht binin ngadalë në nivelet e para trajtimit.

Rekomandohet që të bëhen teste të funksionimit të mëlçisë para se të fillojë trajtimit dhe më pas kur sugjerohet klinikisht. Pacientët e titruar me dozën 80 mg duhet të bëjnë edhe test para titrimit, 3 muaj pas titrimit me dozën 80 mg dhe më pas në mënyrë periodike (p.sh. çdo gjashtë muaj) në vitin e parë të trajtimit. Vëmendje e veçantë duhet kushtuar pacientëve që u paraqiten nivele të rritura të serum transaminazës dhe te këta pacientë matjet duhet të përsëriten me përpikëri dhe të bëhen më shpesh. Nëse nivelet e transaminazës tregojnë progresion, posaçërisht nëse rriten deri në $3 \times \text{ULN}$ dhe janë të qëndrueshme, simvastatin duhet ndërprerë. Vini re që ALT-ja mund të burojë nga muskujt, prandaj rritja e ALT-së me KK mund të tregojë miopati (shiko më lartë *Miopatia / rabdomioliza*).

Ka pasur raportime të rralla pas marketingut të rasteve të mosfunksionimit fatal dhe jo-fatal hepatik te pacientët që marrin statina, duke përfshirë simvastatinën. Nëse paraqiten dëmtime të rënda të mëlçisë me simptoma klinike dhe/ose hiperbilirubinemia apo verdhëza gjatë trajtimit me Vasilip, të ndërpritet menjëherë terapia. Nëse nuk gjendet ndonjë etiologji tjetër, të mos rifillohet terapia me Vasilip.

Produkti duhet përdorur me kujdes te pacientët që konsumojnë sasi të konsiderueshme të alkoolit.

Ngjashëm sikur me agjentët tjerë për uljen e lipideve ($< 3 \times \text{ULN}$) janë raportuar ngritje të serum transaminazave pas terapisë me simvastatin. Këto ndryshime shfaqeshin shpejt pas fillimit të terapisë me simvastatin, shpesh ishin të përkohshme, nuk shoqëroheshin me ndonjë simptomë dhe nuk ishte e nevojshme ndërprerja e trajtimit.

Diabeti melit

Disa dëshmi sugjerojnë që statinat si klasë ngritin glukozën në gjak dhe te disa pacientë, me rrezik të lartë për diabet në të ardhmen, mund të krijojnë nivel të hiperglikemisë ku është e duhur përkujdesja formale për diabet. Sidoqoftë, ky rrezik mbetet prapa kur merret në konsideratë zvogëlimi i rrezikut vaskular me statina dhe rrjedhimisht nuk duhet të jetë arsye për ndalimin e trajtimit me statinë. Pacientët në rrezik (me nivel glukozë 5,6 deri 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, trigliceride të rritura, hipertension) duhet të monitorohen edhe në aspektin klinik edhe atë biokimik në përputhje me udhëzimet kombëtare.

Sëmundja intersticiale e mushkërive

Me disa statina janë raportuar sëmundje intersticiale të mushkërive, duke përfshirë simvastatinën, posaçërisht me terapi afatgjatë (shiko seksionin 4.8). Karakteristikat e paraqitura mund të përfshijnë dispneë, kollitjen jo-produktive dhe përkeqësimin në shëndetin e përgjithshëm (lodhje, humbje peshe

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

dhe ethe). Nëse dyshohet që pacientit i është paraqitur sëmundja intersticiale e mushkërive, terapia me statin duhet ndërprerë.

Përdorimi te fëmijët dhe adoleshentët (mosha 10–17 vjeç)

Siguria dhe efikasiteti i simvastatinit në pacientët në moshën 10-17 vjeç me hiperkolesterolemi heterozigote familjare janë vlerësuar në eksperimente të kontrolluara klinike në djemtë adoleshentë Tanner Faza II dhe më shumë dhe vajzat në periudhën prej së paku një vit pas paraqitjes së ciklit të parë menstrual. Pacientët e trajtuar me simvastatin kishin profil negativ të përvojës që përgjithësisht ishte i ngjashëm me atë të pacientëve të trajtuar me placebo. **Dozat më të mëdha se 40 mg nuk janë studiuar te kjo grupmoshë e popullatës.** Në këtë studim të kontrolluar të kufizuar, nuk kishte efekt të dallueshëm në rritje apo pjekjen seksuale të djemve apo vajzave adoleshente, apo ndonjë efekt në gjatësinë e ciklit menstrual te vajzat (shiko seksionet 4.2, 4.8 dhe 5.1). Femrat adoleshente duhet të këshillohen lidhur me metodat e përshtatshme kontraceptive derisa janë duke marrë terapi me simvastatin (shiko seksionet 4.3 dhe 4.6). Te pacientët në moshën < 18 vjeç, efikasiteti dhe siguria nuk janë studiuar për periudha trajtimi në kohëzgjatje > 48 javë dhe efektet afatgjatë në pjekjen fizike, intelektuale dhe seksuale nuk janë të njohura. Simvastatin nuk është studiuar te pacientët më të rinj se 10 vjeç e as te fëmijët para pubertetit dhe vajzat para ciklit të parë menstrual.

Informata të rëndësishme lidhur me disa prej përbërësve

Vasilip përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të intolerancës ndaj galaktozës, mungesën totale të laktazës ose malapsorbimin e glukozës dhe galaktozës nuk guxojnë ta marrin këtë bar.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Studimet për ndërveprimin janë kryer vetëm te të rriturit.

Ndërveprimet farmakodinamike

Ndërveprimet me produkte mjekësore për uljen e lipideve që mund të shkaktojnë miopati kur jepen të vetme

Rreziku i miopatisë, duke përfshirë rabdomiolizën, rritet gjatë dhënies së njëkohshme me fibrate. Përveç kësaj, ekziston ndërveprim farmakokinetik me gemfibrozilin që rezulton në rritjen e niveleve plazma simvastatin (shiko më poshtë *Ndërveprimi Farmakokinetik* dhe seksionet 4.3 dhe 4.4). Kur simvastatin dhe fenofibrati jepen njëkohësisht, nuk ka fakte që rreziku nga miopatia e tejkalon shumën e rreziqeve individuale nga secili agjent. Për fibratat tjera nuk ka të dhëna adekuate në dispozicion për farmakovigjilencën dhe farmakokinetikën. Rastet të rralla të miopatisë/rabdomiolizës janë lidhur me dhënien e simvastatinës së bashku me dozat e niacinës (≥ 1 g/ditë) që modifikojnë lipidet (shiko seksionin 4.4).

Ndërveprimet farmakokinetike

Rekomandimet për përshkrim për agjentët ndërveprues janë përmbledhur në tabelën e mëposhtme (detajet e mëtejme janë ofruar në tekst; shiko gjithashtu seksionet 4.2, 4.3 dhe 4.4).

Ndërveprimet e barit që lidhen me rritjen e rrezikut nga miopatia/rabdomioliza

Agjenti ndërveprues	Rekomandimet për përshkrim
<i>Inhibitorët e fuqishëm të CYP3A4, p.sh.:</i> itakonazole ketokonazole posakonazole vorikonazole ertromicin klaritromicin	Kundërrindikohet me simvastatin

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

telitromicin inhibitorët e proteazës HIV (p.sh. nelfinavir) boceprevir telaprevir nefazodone cobicistat ciklosporin danazol gemfibrozil	
fibratet tjera (përveç fenofibratit)	Të mos tejkalohen 10 mg simvastatin në ditë.
acidi fusidik	Nuk rekomandohet me simvastatin
niacin (acidi nikotinik) (≥ 1 g/ditë)	Për pacientët Aziatikë, nuk rekomandohet me simvastatin
amiodarone amlodipine verapamil diltiazem elbasvir grazoprevir	Të mos tejkalohen 20 mg simvastatin në ditë.
lomitapide	Për pacientët me HoFH, të mos tejkalohen 40 mg simvastatin në ditë
lëngu i grejpfrutit	Të shmanget lëngu i grejpfrutit kur merret simvastatina.

Efektet e produkteve tjera mjekësore në simvastatin

Ndërveprimet duke përfshirë inhibitorët e CYP3A4

Simvastatin është substrat i citokromit P450 3A4. Inhibitorët e fuqishëm të citokromit P450 3A4 rrisin rrezikun e miopatisë dhe rabdomiolizës duke rritur përqendrimin e aktivitetit inhibues të reduktazës HMG-CoA në plazma gjatë terapisë me simvastatin. Inhibitorët e tillë përfshijnë itrakonazole, ketokonazole, posakonazole, vorikonazole, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone dhe produktet tjera mjekësore që përmbajnë kobicistat. Dhënia e njëkohshme e itrakonazolit ka rezultuar në rritje më shumë se 10 fish në ekspozimin ndaj acidit simvastatin (metaboliti aktiv beta-hidroksiacid). Telitromicina ka shkaktuar rritje 11 fish në ekspozimin ndaj acidit simvastatin.

Kombinimi me itrakonazole, ketokonazole, posakonazole, vorikonazole, inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodone dhe produktet tjera që përmbajnë kobicistat është i kundërlindueshëm, si dhe gemfibrozil, ciklosporin, dhe danazol (shiko seksionin 4.3). Nëse trajtimi me inhibitorë të fuqishëm CYP3A4 (agjentë që rrisin AUC-në afërsisht 5 fish apo më shumë) është i pashmangshëm, terapia me simvastatin duhet pezulluar (dhe duhet të merret në konsideratë përdorimi i statinës alternative) gjatë kohëzgjatjes së trajtimit. Duhet pasur kujdes kur simvastatina kombinohet me disa loje të inhibitorëve CYP3A4 më pak të fuqishëm: flukonazol, verapamil apo diltiazem (shiko seksionet 4.2 dhe 4.4).

Flukonazole

Janë raportuar raste të rralla të rabdomiolizës që lidhen me dhënien e njëkohshme të simvastatinës dhe flukonazolit (shiko seksionin 4.4).

Ciklosporina

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Rreziku i miopatisë/rabdomiolizës rriten me dhënien e njëkohshme të ciklosporinës me simvastatin; prandaj, përdorimi i ciklosporinës kundërrindikohet (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4). Edhe pse mekanizmi nuk është kuptuar në tërësi, ciklosporina është treguar se rritë AUC-në e inhibitorëve të reduktazës HMG-CoA. Rritja e AUC-së për acidin e simvastatinës me sa duket ndodh pjesërisht për shkak të inhibimit të CYP3A4 dhe/ose OATP1B1.

Danazol

Rreziku i miopatisë dhe rabdomiolizës rritet me dhënie të njëkohshme të danazolit me simvastatin; prandaj, përdorimi i danazolit kundërrindikohet (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil rritë AUC-në e acidit simvastatin me 1,9-fish, sigurisht për shkak të inhibimit të rrugës së glukuronidimit dhe/apo OATP1B1 (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4). Dhënia e njëkohshme me gemfibrozil kundërrindikohet.

Acidi fusidik

Rreziku i miopatisë duke përfshirë rabdomiolizën mund të rritet me dhënie të njëkohshme të acidit fusidik sistematik me statina. Mekanizmi i këtij ndërveprimi (nëse është farmakodinamik apo farmakokinetik, apo të dyja) ende nuk është i njohur. Ka pasur raportime të rabdomiolizës (duke përfshirë disa fatalitete) te pacientët që kanë marrë këtë kombinim. Nëse trajtimi me acid fusidik sistematik është i nevojshëm, trajtimi me simvastatin duhet të ndërkehet gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Shiko gjithashtu seksionin 4.4.

Amiodaroni

Rreziku i miopatisë dhe rabdomiolizës rritet me dhënie të njëkohshme të amiodaronit me simvastatin (shiko seksionin 4.4). Në eksperiment klinik, miopatia ishte raportuar te 6% e pacientëve që merrnin simvastatin 80 mg dhe amiodaron. Prandaj, doza e simvastatinës nuk duhet të tejkalojë 20 mg në ditë te pacientët që marrin njëkohësisht mjekim me amiodaron.

Bllokuesit e kanaleve të kalciumit

Verapamili

Rreziku i miopatisë dhe rabdomiolizës rritet me dhënie të njëkohshme të verapamilit me simvastatin 40 mg apo 80 mg (shiko seksionin 4.4). Në studimin farmakokinetik, dhënia e njëkohshme me verapamil ka rezultuar në rritje 2,3 fish në ekspozimin e acidit simvastatin, me sa duket pjesërisht për shkak të inhibimit të CYP3A4. Prandaj, doza e simvastatinës nuk duhet të tejkalojë 20 mg në ditë te pacientët që marrin njëkohësisht mjekim me verapamil.

Diltiazem

Rreziku i miopatisë dhe rabdomiolizës rritet me dhënie të njëkohshme të diltiazemit me simvastatin 80 mg (shiko seksionin 4.4). Në studimin farmakokinetik, dhënia e njëkohshme e diltiazemit ka shkaktuar rritje 2,7 fish në ekspozimin e acidit simvastatin, me sa duket për shkak të inhibimit të CYP3A4. Prandaj, doza e simvastatinës nuk duhet të tejkalojë 20 mg në ditë te pacientët që marrin njëkohësisht mjekim me diltiazem.

Amlodipina

Pacientët që marrin amlodipinë e që trajtohen në të njëjtën kohë me simvastatin kanë rrezik të rritur nga miopatia. Në studimin farmakokinetik, dhënia e njëkohshme e amlodipinës ka shkaktuar rritje 1,6 fish në ekspozimin e acidit simvastatin. Prandaj, doza e simvastatinës nuk duhet të tejkalojë 20 mg në ditë te pacientët që marrin njëkohësisht mjekim me amlodipinë.

Lomitapide

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Rreziku i miopatisë dhe rabdomiolizës mund të rritet me dhënie të njëkohshme të lomitapidit me simvastatin (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4). Prandaj, te pacientët me HoFH, doza e simvastatinës nuk duhet të tejkalojë 40 mg në ditë te pacientët që marrin njëkohësisht mjekim me lomitapid.

Ticagrelor

Aplikimi i njëkohshëm i ticagrelorit me simvastatin ka rritur C_{max} të simvastatinës për 81% dhe AUC për 56% dhe ka rritur C_{max} e acidit të simvastatinës për 64% dhe AUC për 52% kurse te disa pacientë ka rritur barazinë për 2- deri 3-herë. Aplikimi i njëkohshëm i ticagrelorit me doza të simvastatinës më të mëdha se 40 mg në ditë mund të shkaktojë efekte të padëshirueshme të simvastatinës dhe duhet të matet në krahasim me dobitë potenciale. Nuk ka pasur efekte të simvastatinës në nivelet e ticagrelorit në plazmë. Nuk rekomandohet aplikimi i njëkohshëm i ticagrelorit me doza të simvastatinës më të mëdha se 40 mg.

Inhibitorët e mesëm të CYP3A4

Pacientët që marrin barëra tjera të etiketuara që kanë efekt mesatar inhibues në CYP3A4 në të njëjtën kohë me simvastatin, posaçërisht me doza më të larta të simvastatinës, mund të kenë rrezik të rritur nga miopatia (shiko seksionin 4.4).

Inhibitorët e proteinës transportuese OATP1B1

Acidi simvastatin është substrat i proteinës transportuese OATP1B1. Dhënia e njëkohshme e produkteve mjekësore që janë inhibitorë të proteinës transportuese OATP1B1 mund të çojë në rritjen e përqendrimeve në plazmë të acidit simvastatin dhe rritje të rrezikut nga miopatia (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4).

Inhibitorët e proteinës për karcinomën e gjirit (BCRP)

Aplikimi i njëkohshëm i barnave të cilat janë inhibitorë të BCRP, duke përfshirë barna të cilat përmbajnë elbasvir ose grazoprevir, mund të shkaktojnë rritje të koncentrimin të simvastatinës në plazmë ose rrezik të shtuar nga miopatia (shihni seksionet 4.2 dhe 4.4).

Niacin (acidi nikotinik)

Raste të rralla të miopatisë/rabdomiolizës janë lidhur me dhënien e simvastatinës bashkë me dozat e niacinës (acidit nikotinik) që modifikon lipidet (≥ 1 g/day). Në studimin farmakokinetik, dhënia e një doze të vetme të acidit nikotinik 2 g me lëshim të zgjatur bashkë me simvastatin 20 mg ka rezultuar në rritje mesatare të AUC-së së simvastatinës dhe acidit simvastatin dhe në C_{max} të acidit simvastatin.

Lëngu i grejpfrutit

Lëngu i grejpfrutit inhibon citokromin P450 3A4. Marrja e njëkohshme e sasive të mëdha (mbi 1 litër në ditë) të lëngut të grejpfrutit dhe simvastatinës ka rezultuar në rritje 7 fish në ekspozimin ndaj acidit simvastatin. Konsumi i 240 ml lëngu të grejpfrutit në mëngjes dhe simvastatinës në mbrëmje gjithashtu ka rezultuar në rritje 1,9 fish. Prandaj, konsumi i lëngut të grejpfrutit gjatë trajtimit me simvastatinë duhet shmangur.

Colchicine

Ka pasur raportime të miopatisë dhe rabdomiolizës me dhënie të njëkohshme të colchicine dhe simvastatinës te pacientët me insuficiencë renale. Këshillohet monitorimi klinik prej së afërmi për pacientët e tillë që marrin këtë kombinim.

Rifampicin

Meqë rifampicina është induktues i fuqishëm i CYP3A4, pacientët që i nënshtrohen terapisë afatgjatë me rifampicin (p.sh. trajtimi i tuberkulozit) mund të pësojnë humbje të efikasitetit të simvastatinës. Në studimet farmakokinetike te vullnetarët normal, zona në lakoren e përqendrimit të plazmas (AUC) për acidin simvastatin kishte rënë me 93% me dhënie të njëkohshme të rifampicinës.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Efektet e simvastatinës në farmakokinetikën e produkteve tjera mjekësore

Simvastatina nuk ka efekt inhibues në citokromin P450 3A4. Prandaj, nuk pritet që simvastatina të ndikojë në përqendrimet e plazmës të substancave që metabolizohen përmes citokromit P450 3A4.

Antikoagulantët Oral

Në dy studime klinike, një në vullnetarë normal dhe tjetri me pacientët me hiperkolesterolalemi, simvastatina 20–40 mg/ditë kishte fuqizuar mesatarisht efektet e antikoagulantëve kumarin: kohën e protrombimit, të raportuar si Raporti Ndërkombëtar i Normalizuar (INR), të rritur nga niveli bazë prej 1,7 në 1,8 dhe nga 2,6 në 3,4 në studimet me vullnetarë dhe me pacientë respektivisht. Janë raportuar raste shumë të rralla të INR-së së ngritur. Te pacientët që marrin antikoagulantë kumarin, koha e protrombimit duhet të përcaktohet para fillimit të trajtimit me simvastatin dhe mjaftueshëm shpesh gjatë fillimit të terapisë për të siguruar që nuk paraqiten ndryshime të konsiderueshme në kohën e protrombimit. Në momentin kur të dokumentohet koha stabile e protrombimit, kohët e protrombimit mund të monitorohen në intervale që zakonisht rekomandohen për pacientët që marrin antikoagulantë kumarin. Nëse doza e simvastatinës ndryshohet apo ndërprehet, duhet përsëritur të njëjtën procedurë. Terapia me simvastatin nuk është ndërlidhur me gjakderdhje apo me ndryshime në kohën e protrombimit te pacientët që nuk marrin antikoagulantë.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqimi me gji

Shtatzënia

Vasilip kundërrindikohet gjatë shtatzënisë (shiko seksionin 4.3).

Siguria te gratë shtatzëna nuk është vërtetuar. Nuk janë bërë eksperimente klinike me simvastatin në gratë shtatzënë. Janë marrë raportime të rralla të anomalive kongjenitale pas ekspozimit intrauterin ndaj inhibitorëve të reduktazës HMG-CoA. Sidoqoftë, në një analizë të afërsisht 200 shtatzënive të përcjella në mënyrë prospektive të ekspozuara ndaj simvastatinit apo ndonjë inhibitori tjetër të reduktazës HMG-CoA të ndërlidhur ngushtë, incidenca e anomalive kongjenitale ishte e krahasueshme me atë te popullata e përgjithshme. Ky numër i shtatzënive ishte i mjaftueshëm në aspektin statistikor për të përjashtuar rritjen 2,5 fish apo më shumë të anomalive kongjenitale krahas incidencës së përgjithshme.

Edhe pse nuk ka prova që incidenca e anomalive kongjenitale në pasardhësit e pacientëve që marrin simvastatin apo ndonjë tjetër inhibitor të reduktazës HMG CoA të ndërlidhur ngushtë dallon nga ajo që është vërejtur te popullata e përgjithshme, trajtimi i nënës me Vasilip mund të reduktojë nivelet e mevalonatit te feto, që është pararendës i biosintezës së kolesterolit. Ateroskleroza është proces kronik dhe normalisht ndërprerja e produkteve mjekësore që ulin nivelin e lipideve gjatë shtatzënisë do të duhej të ketë pak ndikim në rrezikun afatgjatë që lidhet me hiperkolesteroleminë primare. Për këto arsye, Vasilip nuk duhet të përdoret nga gratë shtatzëna, ato që tentojnë të mbesin shtatzënë apo që dyshojnë që janë shtatzëna. Trajtimi me Vasilip duhet të ndalohej gjatë kohës së shtatzënisë apo derisa të jetë vërtetuar që gruaja nuk është shtatzënë (shiko seksionet 4.3 dhe 5.3).

Ushqimi me gji

Nuk është e ditur nëse simvastatina apo metabolitët e saj ekskretohen në qumështin e nënës. Meqenëse shumë produkte mjekësore ekskretohen në qumështin e nënës dhe për shkak të mundësisë për reagime të rënda negative, gratë që marrin Vasilip nuk duhet të ushqejnë foshnjat e tyre me gji (shiko seksionin 4.3).

Fertiliteti

Nuk ka të dhëna në dispozicion nga eksperimentet klinike lidhur me efektet e simvastatinës në fertilitet te njerëzit. Simvastatin nuk kishte efekt në fertilitetin e minjve të mëdhenj meshkuj dhe femra (shiko seksionin 5.3).

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Vasilip nuk ka ndikim apo ka ndikim të papërfillshëm në zotësinë për të vozitur dhe përdorur makineritë.

Megjithatë, gjatë vozitjes së automjeteve apo operimin e makinerive, duhet marrë në konsideratë që janë raportuar raste të rralla të marramendjes në përvoja pas marketingut.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Shpeshtësia e ngjarjeve negative, të cilat janë raportuar gjatë studimeve klinike dhe/ose përdorimit pas marketingut, kategorizohen bazuar në vlerësimin e normës së incidencës së tyre në eksperimente klinike të mëdha, afatgjatë, të kontrolluar me placebo, duke përfshirë HPS-në dhe 4S-në me 20,536 respektivisht 4,444 pacientë (shiko seksionin 5.1). Për HPS-në janë regjistruar vetëm ngjarjeve të rënda negative si dhe mialgja, rritjet në serum transaminazat dhe KK. Për 4S-në janë regjistruar të gjitha ngjarjet e listuara më poshtë. Nëse shkallët e incidencës me simvastatin ishin më të pakta apo të ngjashme me ato të placebo në këto eksperimente dhe kishte ngjarje të ngjashme spontane që mund të ndërlihdeshin arsyeshëm në aspektin kauzal, këto ngjarje negative janë kategorizuar si “të rralla”.

Në HPS (shiko seksionin 5.1) ku ishin përfshirë 20,536 pacientë të trajtuar me 40 mg/ditë simvastatin (n = 10,269) apo placebo (n = 10,267), profilet e sigurisë ishin të krahasueshme ndërmjet pacientëve të trajtuar me simvastatin 40 mg dhe pacientëve të trajtuar me placebo gjatë mesatarisht 5 vjetëve të studimit. Nivelet e ndërprerjeve për shkak të efekteve anësore ishin të krahasueshme (4,8% te pacientët e trajtuar me simvastatin 40 mg krahasuar me 5,1% te pacientët e trajtuar me placebo). Incidenca e miopatisë ishte < 0,1% te pacientët e trajtuar me simvastatin 40 mg. Transaminazat e ngritura (> 3 x ULN të konfirmuar me testin e përsëritur) janë paraqitur në 0,21% (n = 21) të pacientëve të trajtuar me simvastatin 40 mg krahasuar me 0,09% (n = 9) të pacientëve të trajtuar me placebo.

Efektet e padëshirueshme që mund të shfaqen gjatë trajtimit me simvastatin klasifikohen në grupet në vijim varësisht nga shpeshtësia e paraqitjes së tyre:

- shumë e zakonshme ($\geq 1/10$)
- e zakonshme ($\geq 1/100$ deri < 1/10)
- e pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri < 1/100)
- e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri < 1/1,000)
- shumë e rrallë (< 1/10,000)
- nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Në secilin grup të shpeshtësisë së paraqitjes, efektet e padëshiruara janë paraqitur sipas seriozitetit në rënie.

Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe sistemit limfatik

E rrallë: anemia.

Çrregullimet e sistemit imun:

Shumë rrallë: anafilaksa

Çrregullimet psikiatrike

Shumë e rrallë: insomnia.

Nuk dihet: depresioni.

Çrregullimet e sistemit nervor

E rrallë: dhimbja e kokës, parestezia, marramendja, neuropatia periferike.

Shumë e rrallë: dëmtimi i kujtesës.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Çrregullimet e syve:

Rrallë: shikim i turbullt, çrregullim i shikimit

Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale

Nuk dihet: sëmundja intersticiuale e mushkërive (shiko seksionin 4.4).

Çrregullimet gastrointestinale

E rrallë: kapsllëku, dhimbja abdominale, fryerja, dispepsia, diarrea, nauzea, vjellja, pankreatiti.

Çrregullimet hepatobiliare

E rrallë: hepatiti/verdhëza.

Shumë e rrallë: mosfunksionim fatal dhe jo-fatal i mëlçisë.

Çrregullimet në lëkurë dhe indin nën-lëkuror

E rrallë: skuqje, kruarje, alopecia.

Shumë rrallë: erupcion lihenoid i barnave

Çrregullimet e indeve muskulo-skeletore dhe lidhëse

E rrallë: miopatia* (duke përfshirë miositin), rabdomioliza me ose pa mosfunksionim akut renal (shiko seksionin 4.4), mialgji, ngërçe në muskuj.

* Në eksperiment klinik, miopatia është shfaqur përgjithësisht te pacientët e trajtuar me simvastatin 80 mg/ditë krahasuar me pacientët e trajtuar me 20 mg/ditë (1,0% vs. 0,02%, respektivisht) (shiko seksionet 4.4 and 4.5).

Nuk dihet: tendinopatia, nganjëherë e komplikuar me rupturë, miopati nekrotizuese e imuno-ndërmjetësuar (IMNM)**

** Ka pasur raportime shumë të rralla të miopatisë nekrotizuese të imuno-ndërmjetësuar(IMNM), miopatisë autoimmune, gjatë apo pas trajtimit me disa statina. IMNM-ja klinikisht karakterizohet me: dobësim të vazhdueshëm të muskujve proksimal dhe rritje të serumit kreatinë kinezë, të cilat vazhdojnë me gjithë ndërprerjen e trajtimit me statinë; biopsi muskulore që tregojnë miopati nekrotizuese pa inflamacion të konsiderueshëm; përmirësim me agjentë imunosupresiv (shiko seksionin 4.4).

Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe të gjirit

Shumë rrallë: ginekomastia

Nuk dihet: mosfunksionimi erektile.

Çrregullimet e përgjithshme dhe kushtet e vendit të dhënies

E rrallë: astenia.

Sindroma e hipersenzitivitetit të dukshëm është raportuar rrallëherë dhe ka përfshirë disa nga karakteristikat në vijim: angioedema, sindroma e ngjashme me lupusin, polimialgja reumatika, dermatomiositi, vaskuliti, trombocitopenia, osinofilia, rritja e ESR-së, artriti dhe artralgjia, urtikaria, ndjeshmëria në dritë, ethe, skuqja në fytyrë, dispoea dhe pafuqia.

Hulumtimet:

E rrallë: rritjet në transaminazat e serumeve (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, γ-glutamyl transpeptidaza) (shiko seksionin 4.4 *Efektet hepatike*), alkalinë fosfataza e ngritur; rritja në nivelet e KK-së në serume (shiko seksionin 4.4).

Rritjet në HbA1c dhe nivelet e glukozës në serume janë raportuar me statina, duke përfshirë simvastatinën.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Ka pasur raportimi të rralla pas marketingut të çrregullimit njohës (p.sh. humbje e kujtesës, harresë, amnezi, dëmtim i kujtesës, hutim) që lidhen me përdorimin e statinës, duke përfshirë simvastatinën. Raportet në përgjithësi nuk janë të rënda dhe janë të kthyeshme në rastin e ndërprerjes së statinës, me kohëra të ndryshme të fillimit të simptomave (1 ditë deri në vite) dhe përmirësimin e simptomave (mesatarisht 3 javë).

Ngjarjet negative në vijim janë raportuar me disa statina:

- Çrregullime gjumi, duke përfshirë ankthet
- Mosfunksionim seksual
- Diabet melit: Shpeshtësia do të varet nga prania apo mungesa e faktorëve të rrezikut (niveli i glukozës në gjak $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², trigliceridet e ngritura, të kaluar me hipertension).

Fëmijët dhe adoleshentët (mosha 10–17 vjeç)

Në studimin 48 javësh ku janë përfshirë fëmijët dhe adoleshentët (djemtë Tanner Faza II dhe më shumë dhe vajzat që janë së paku një vit pas paraqitjes së ciklit të parë menstrual, mosha 10-17 vjeç) me hiperkolesterolemi heterozigote familjare (n = 175), profili i sigurisë dhe tolerueshmërisë së grupit të trajtuar me simvastatin ishte përgjithësisht i ngjashëm me atë të grupit të trajtuar me placebo. Efektet afatgjata në pjekjen fizike, intelektuale dhe seksuale nuk janë të njohura. Aktualisht nuk ka të dhëna të mjaftueshme pas një viti trajtimi (Shiko seksionet 4.2, 4.4 dhe 5.1.)

4.9 Mbidozimi

Deri më tani, janë raportuar vetëm disa raste të mbidozimit; doza më e madhe e marrë ishte 3,6 g. Të gjithë pacientët janë shëruar pa pasoja të mbetura. Nuk ka trajtim specifik në rastin e mbidozimit. Në këtë rast duhet pranuar masat simptomatike dhe përkrahëse.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: agjentë modifikues të lipideve, i rëndomtë, inhibitorë të reduktazës HMG CoA, kodi ATC: C10AA01.

Pas marrjes orale, simvastatina, që është një lakton joaktiv, hidrolizohet në mëlçi në formën korresponduese aktive beta-hidroksiacid që ka aktivitet të fuqishëm në inhibimin e reduktazës HMG-CoA (3 hidroksi – 3 metilglutaril reduktazës CoA). Kjo enzimë katalizon konvertimin e HMG-CoA në mevalonat, që është një hap i hershëm dhe kufizues i shkallës në biosintezën e kolesterolit.

Simvastatin është treguar se zvogëlon si përqendrime normale ashtu edhe ato të ngritura të përqendrimeve të LDL-K. LDL-ja formohet nga proteina me densitet shumë të ulët (VLDL) dhe katabolizohet kryesisht nga afiniteti i lartë i receptorit LDL. Mekanizmi i efektit të uljes së LDL-së i simvastatin mund të përfshijë edhe reduktimin e përqendrimit të kolesterolit VLDL (VLDL-K) dhe stimulimin e receptorit LDL, duke çuar në reduktim të prodhimit dhe rritje të katabolizmit të LDL-K. Apolipoproteina B gjithashtu bie konsiderueshëm gjatë trajtimit me simvastatin. Përveç kësaj, simvastatin rritë mesatarisht HDL-K dhe redukton TG-në në plazma. Si rezultat i këtyre ndryshimeve, raportet e total- në HDL-K dhe LDL- në HDL-K zvogëlohen.

Rreziku i lartë i sëmundjes koronare të zemrës (CHD) apo sëmundja ekzistuese koronare e zemrës

Në Studimin për Mbrojtjen e Zemrës (SMZ), efektet e terapisë me simvastatin ishin vlerësuar te 20,536 pacientë (në moshën 40-80 vjeç), me ose pa hiperlipidemi, dhe me sëmundje koronare të

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

zemrës, sëmundje tjetër okluzive të arterieve apo diabet melit. Në këtë studim, 10,269 pacientë ishin trajtuar me simvastatin 40 mg/ditë dhe 10,267 pacientë ishin trajtuar me placebo për një kohëzgjatje mesatar prej 5 vitesh. Në nivelin bazë, 6,793 pacientë (33%) kishin nivelet e LDL-K nën 3,0 mmol/l (116 mg/dl); 5,063 pacientë (25%) kishin nivele ndërmjet 3,0 mmol/l dhe 3,5 mmol/l (ndërmjet 116 mg/dl dhe 135 mg/dl); dhe 8,680 pacientë (42%) kishin nivele më të larta se 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

Trajtimi me simvastatin 40 mg/ditë krahasuar me placebo dukshëm kishte reduktuar rrezikun e vdekshmërisë nga të gjithë shkaktarët (1328 [12,9%] për pacientët e trajtuar me simvastatin krahas 1507 [14,7%] për pacientët të cilëve u ishte dhënë placebo; $p = 0,0003$) për shkak të reduktimit prej 18% të normës së vdekjeve koronare (587 [5,7%] krahas 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; reduktim të rrezikut absolut prej 1,2%). Reduktimi i vdekjeve jo-vaskulare nuk e kishte arritur rëndësinë statistikore. Simvastatin gjithashtu kishte rritur rrezikun e ngjarjeve të mëdha koronare (një përfundim të përzier të përbërë nga MI-të jo-fatale apo vdekjet nga CHD-ja) me 27% ($p < 0,0001$). Simvastatin kishte reduktuar nevojën për t'iu nënshtruar procedurave të revaskularizimit koronar (duke përfshirë futjen e bajpasit të arteries koronare apo angioplastinë perkutane transluminale koronare) dhe procedurat tjera periferike dhe ato të revaskularizimit jo-koronar me 30% ($p < 0,0001$) dhe 16% ($p = 0,006$), respektivisht. Simvastatin kishte zvogëluar rrezikun nga sulmi me 25% ($p < 0,0001$), që i atribuohet reduktimit prej 30% të sulmit iskemik ($p < 0,0001$). Përveç kësaj, në kuadër të nën-grupit të pacientëve me diabet, simvastatin kishte reduktuar rrezikun e zhvillimit të komplikimeve makrovaskulare, duke përfshirë procedurat e revaskularizimit periferik (operimet apo angioplastinë), amputimin e gjymtyrëve të poshtme, apo ulçerat në këmbë me 21% ($p = 0,0293$). Reduktimi proporcional në shkallën e ngjarjeve ishte i ngjashëm në secilin nëngrup të pacientëve të studiuar, duke përfshirë ata pa sëmundje koronare, por të cilët kishin sëmundje arteriale cerebrovaskulare apo periferike, meshkuj e femra, ata në moshën nën apo mbi 70 vjeç në fillim të futjes në studim, me prani apo mungesë të hipertensionit, dhe sidomos ata me kolesterol LDL nën 3,0 mmol/l (115 mg/dl) në momentin e përfshirjes.

Në Studimin Skandinav për Mbijetesën me Simvastatin (4S), efekti i terapisë me simvastatin në vdekshmërinë e përgjithshme ishte vlerësuar te 4,444 pacientë me CHK dhe kolesterol total në nivelin bazë 5,5–8,0 mmol/l (212–309 mg/dl). Në këtë studim në shumë qendra, të randomizuar, dyfish-të-verbër, të kontrolluar me placebo, pacientët me anginë apo me infarkt të mëparshëm miokardial (IM) ishin trajtuar me dietë, përkujdesje standarde dhe ose me simvastatin 20-40 mg/day ($n = 2,221$) ose me placebo ($n = 2,223$) për një kohëzgjatje mesatare prej 5,4 vitesh. Simvastatin kishte reduktuar rrezikut e vdekjeve me 30% (reduktimi i rrezikut absolut prej 3,3%). Rreziku i vdekjeve nga CHD ishte reduktuar me 42% (reduktimi i rrezikut absolut prej 3,5%). Simvastatin gjithashtu kishte reduktuar rrezikun e ngjarjeve madhore koronare (vdekje CHD plus IM të verifikuar në spital dhe IM të qetë jo-fatal) me 34%. Për më tepër, simvastatin kishte reduktuar dukshëm rrezikun e ngjarjeve cerebrovaskulare fatale dhe jo-fatale (sulmi dhe ataku ishemik i përkohshëm) me 28%. Statistikisht nuk kishte dallim të konsiderueshëm ndërmjet grupeve në vdekshmërinë jo-kardiovaskulare.

Studimi i Efikasitetit të Reduktimeve Shtesë të Kolesterolit dhe Homocisteinës (SEARCH) kishte vlerësuar efektin e trajtimit me simvastatin 80 mg krahas atij me 20 mg (përcjellja mesatare deri në 6,7 vjet) në ngjarjet e mëdha vaskulare (NMV-të; të definuara si CHD fatale, IM jofatal, procedurë revaskularizimi koronar, sulm fatal apo jo-fatal, apo procedurë revaskularizimi periferik) në 12,064 pacientë me të kaluar me infarkt miokardial. Nuk kishte dallim të konsiderueshëm në incidencën e NVM-ve ndërmjet dy grupeve; simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) vs. simvastatin 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 to 1,01. Diferenca absolute në LDL-K ndërmjet dy grupeve gjatë kohëzgjatjes së studimit ishte $0,35 \pm 0,01$ mmol/L ($13,5 \pm 0,4$ mg/dl). Profilet e sigurisë ishin të ngjashme ndërmjet dy grupeve të trajtimit, përveç se incidenca e miopatisë ishte afërsisht 1,0% për pacientët me simvastatin 80 mg krahasuar me 0,02% për pacientët me 20 mg. Afërsisht gjysma e rasteve të miopatisë janë shfaqur gjatë vitit të parë të trajtimit. Incidenca e miopatisë gjatë secilit vit pasues të trajtimit ishte afërsisht 0,1%.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Hiperkolesterolemia primare dhe hiperlipidemia e kombinuar

Në studimet për krahasimin e efikasitetit dhe sigurisë së simvastatinit 10, 20, 40 dhe 80 mg në ditë te pacientët me hiperkolesterolemi, reduktimet mesatare të LDL-K ishin 30, 38, 41 dhe 47%, respektivisht. Në studimet e pacientëve me hiperlipidemi të kombinuar (përzier) me simvastatin 40 mg dhe 80 mg, reduktimet mesatare në trigliceride ishin 28 dhe 33% (placebo: 2%), respektivisht, dhe rritjen mesatare në HDL-K ishin 13 dhe 16% (placebo: 3%), respektivisht.

Studimet klinike në fëmijë dhe adoleshentë (mosha 10–17 vjeç)

Në studimin dyfish-të verbër, të kontrolluar me placebo, 175 pacientë (99 djem Faza II Tanner e më shumë dhe 76 vajza që ishin së paku një vit pas ciklit të parë menstrual) të moshës 10–17 vjeç (mosha mesatare 14,1 vjeç) me hiperkolesterolemi heterozigote familjare (heFH) ishin të randomizuar me simvastatin apo placebo për 24 javë (studimi bazë). Përfshirja në studim kërkonte nivelin bazë të LDL-K ndërmjet 4,1 dhe 10,4 mmol/l (ndërmjet 160 dhe 400 mg/dl) dhe së paku një prind me nivel të LDL-K > 4,9 mmol/l (189 mg/dl). Doza e simvastatinës (një herë në ditë në mbrëmje) ishte 10 mg për 8 javët e para, 20 mg për 8 javët e dyta dhe 40 mg më pas. Në kohëzgjatjen prej 24 javësh, 144 pacientë zgjodhën që të vazhdojnë terapinë dhe morën simvastatin 40 mg apo placebo.

Simvastatin konsiderueshëm zvogëloi nivelet plazma të LDL-K, TG, dhe Apo B. Rezultatet nga kohëzgjatja prej 48 javësh ishin të krahasueshme me ato të vërejtura në studimin bazë. Pas 24 javësh trajtimi, vlera mesatare e arritur e LDL-K ishte 3,2 mmol/l (124,9 mg/dl) (diapazoni: 1,7–7,5 mmol/l (64,0–289,0 mg/dl)) në grupin me simvastatin 40 mg krahasuar me 5,4 mmol/l (207,8 mg/dl) (diapazoni: 3,3–8,7 mmol/l (128,0–334,0 mg/dl)) në grupin me placebo.

Pas 24 javësh të trajtimit me simvastatin (me doza në rritje prej 10, 20 deri në 40 mg në ditë në intervale prej 8 javësh), simvastatina kishte reduktuar vlerën mesatare të LDL-K me 36,8% (placebo: 1,1% rritje nga niveli bazë), Apo B me 32,4% (placebo: 0,5%), dhe nivelet mesatare të TG-së me 7,9% (placebo: 3,2%) dhe rritjen e niveleve mesatare të HDL-K me 8,3% (placebo: 3,6%). Benefitet afatgjata të simvastatinës në ngjarjet kardiovaskulare te fëmijët me heFH nuk janë të ditura.

Siguria dhe efikasiteti i dozave mbi 40 mg në ditë nuk janë studiuar në fëmijë me hiperkolesterolemi heterozigote familjare. Efikasiteti afatgjatë i terapisë me simvastatin në fëmijëri për të zvogëluar morbiditetin dhe vdekshmërinë në moshë më të rritur nuk është vërtetuar.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Simvastatina është një lakton jo-aktiv i cili hidrolizohet *in vivo* në beta-hidroksiacid, një inhibitor i fuqishëm i reduktazës HMG CoA. Hidroliza ndodhë kryesisht në mëlçi; shkalla e hidrolizës në plazmën njerëzore është shumë e ulët.

Vetitë farmakokinetike janë vlerësuar në të rritur. Nuk ka të dhëna farmakokinetike në dispozicion për fëmijët dhe adoleshentët.

Absorbimi

Simvastatina absorbohet mirë dhe kalon nëpër ekstraktim të kalimit të parë të zgjeruar hepatic. Ekstraktimi në mëlçi varet nga qarkullimi i gjakut në mëlçi. Mëlçia është vendi primar i veprimit të formës aktive. Disponueshmëria e beta-hidroksiacidit në qarkullimin sistematik pas marrjes së dozës orale të simvastatinës është gjetur se është më pak se 5% e dozës. Përqendrimi maksimal në plazma i inhibitorëve aktiv arrihet afërsisht 1-2 orë pas marrjes së simvastatinës. Konsumi i njëkohshëm i ushqimit nuk ndikon në absorbim.

Farmakokinetika e dozës së vetme dhe dozave të shumta të simvastatinës ka treguar nuk është paraqitur akumulim i produktit mjekësor pas dozimit të shumfishtë.

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Shpërndarja

Lidhja me proteina e simvastatinës dhe metabolitëve të saj aktiv është >95%.

Eliminimi

Simvastatin është substrat i CYP3A4 (shiko seksionet 4.3 dhe 4.5). Shumica e metabolitëve të simvastatinës të pranishëm në plazmën njerëzore janë metabolitet beta-hidroksid dhe katër metabolitë aktiv shtesë. Pas dozës orale të simvastatinës radioaktive të maskullit, 13% e radioaktivitetit ishte ekskretuar në urinë dhe 60% në fekalë brenda 96 orëve. Sasia e gjetur në fekalë paraqet ekuivalentet e barit të absorbuar të ekskretuar në bile si dhe produkti mjekësor i paabsorbuar. Pas injektimit intravenoz të metabolitit beta-hidroksiacid, gjysma-jeta e tij kishte vlerën mesatare prej 1,9 orëve. Vetëm mesatarisht 0,3% e dozës intravenoze ishte ekskretuar në urinë si inhiitorë.

Acidi simvastatin merret në mënyrë aktive në hepatocite nga transportuesi OATP1B1. Simvastatina është supstrat i transporterit të efluksit BCRP.

Grupet e veçanta të popullatës

SLCO1B1 polimorfizmi

Bartësit e alleles së gjenit c.521T>C SLCO1B1 kanë aktivitet më të ulët të OATP1B1. Ekspozimi mesatar (AUC) i metabolitit kryesor aktiv, acidi simvastatin është 120% në bartësit heterozigot (CT) të alleles C dhe 221% në bartësit homozigot (CC) kundrejt asaj të pacientëve që kanë gjenotipin më të zakonshëm (TT). Allele C ka shpeshësinë prej 18% në popullatën Evropiane. Te pacientët me polimorfizëm SLCO1B1 ekziston rreziku i rritjes së ekspozimit të acidit simvastatin, që mund të çojë në rritje të rrezikut nga rabdomioliza (shiko seksionin 4.4).

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Bazuar në studimet konvencionale lidhur me farmakodinamikën, toksicitetin me dozë të përsëritur, genotoksicitetin dhe kacinogenicitetin, për pacientët nuk ka rreziqe tjera përveç atyre që mund të priten nga mekanizmi farmakologjik. Në doza të tolerueshme në nivel maksimal si te minjtë e mëdhenj ashtu edhe të lepujt, simvastatin nuk kishte shkaktuar keqformime në fetus dhe nuk kishte efekte në fertilitet, funksionin riprodhues apo zhvillimin neonatal.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Baza e tabletës:

Monohidrat laktoze
Amidon i paraxhelatinizuar
Butilhidroksianizor (E320)
Acid citrik (E330)
Acid askorbik (E300)
Amidon
Celulozë mikrokristaline (E460)
Stearat magnezi (E470b)

Mbështjellësi filmik:

Hipromelozë (E464)
Talk (E553b)

1.3.1	Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Propilen glikol (E1520)
Dioksid titani (E171)

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft

3 vite.

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e shishes

Blister (foli PVC/PE/PVDC, foli Alu): 28 film tableta të mbështjellura (4 blistera me nga 7 tableta), në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje dhe trajtimet tjera

Nuk ka kërkesa të posaçme për deponim.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

PMA 013/16/11/2016, PMA 014/16/11/2016, PMA 015/16/11/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Vasilip 10 mg: 04/12/2008, 16/11/2016

Vasilip 20 mg: 04/12/2008, 16/11/2016

Vasilip 40 mg: 04/12/2008, 16/11/2016

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

Qershor 2020