

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CHOLIPAM

10 mg

20 mg

simvastatin

film tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CHOLIPAM, 10 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

simvastatin 10 mg

CHOLIPAM, 20 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

simvastatin 20 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti Odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Okrugle, bikonveksne tablete, bijele boje sa podionom crtom sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Terapija primarne hiperholesterolemije ili mješovite dislipidemije, kao dodatak dijeti, kada je odgovor na dijetu i drugu nefarmakološku terapiju (na primjer fizička aktivnost i smanjenje tjelesne mase) neadekvatan.

Terapija homozigotne familijarne hiperholesterolemije (HoFH), kao dodatak dijeti i drugim terapijama za snižavanje nivoa lipida (na primjer LDL afereza), ili ako te terapije nisu odgovarajuće.

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

Smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa manifestnom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili dijabetes melitusom, kod kojih je nivo holesterola normalan ili povišen, kao dopuna korekciji drugih faktora rizika i drugoj kardioprotektivnoj terapiji (vidjeti tačku 5.1).

4.2. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

Doziranje

Doze se kreću između 5-80 mg/dnevno, oralno, kao pojedinačna doza uveče. Prilagođavanje doze, ako je neophodno, treba obavljati u intervalima ne kraćim od 4 nedjelje i do maksimalne doze od 80 mg dnevno, kao jedna doza uveče. Doza od 80 mg preporučuje se samo pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom kod kojih postoji visok rizik od pojave kardiovaskularnih komplikacija, a kod kojih nije postignut cilj liječenja kada su uzimali manje doze i kada se očekuje da bi korist terapije bila veća od mogućeg rizika (vidjeti tačke 4.4 i 5.1).

Hiperholesterolemija

Pacijenti treba da primjenjuju standardnu dijetu za snižavanje nivoa holesterola, a sa dijetom treba da nastave i dok traje terapija lijekom Cholipam. Uobičajena početna doza iznosi 10 - 20 mg na dan, uzima se

kao pojedinačna doza uveče. Pacijenti kojima je potrebno značajnije smanjenje nivoa LDL-C (više od 45%), mogu početi sa 20 - 40 mg dnevno, kao pojedinačna doza uveče. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, vrši se na gore navedeni način.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Na osnovu rezultata kontrolisane kliničke studije, preporučena dnevna doza lijeka Cholipam iznosi 40 mg uveče.

Kod ovih pacijenata lijek Cholipam treba da se daje kao dopuna drugim terapijama za snižavanje nivoa lipida (na primjer LDL afereza) ili ako te terapije nisu na raspolaganju.

Kod pacijenata koji uzimaju lomitapid zajedno sa lijekom Cholipam, doza lijeka Cholipam ne smije da premaši 40 mg/dan (vidi tačke 4.3, 4.4 i 4.5).

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Uobičajena doza lijeka Cholipam za pacijente sa visokim rizikom za pojavu koronarne bolesti srca (bez obzira da li je ili nije udružena sa hiperlipidemijom) iznosi od 20 do 40 mg dnevno i uzima se jednokratno, uveče. Terapija može da se započne istovremeno sa primjenom dijetе i fizičke aktivnosti. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, vrši se na gore navedeni način.

Istovremena terapija

Cholipam je efikasan ako se koristi sam, ili i u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina. Doziranje bi trebalo da bude ili više od 2 sata prije ili više od 4 sata poslije primjene sekvestranata žučnih kiselina.

Kod pacijenata koji istovremeno sa lijekom Cholipam uzimaju ili druge fibrate osim gemfibrozila (vidjeti tačku 4.3) ili fenofibrata, doza lijeka Cholipam ne smije biti veća od 10 mg dnevno. Kod pacijenata koji istovremeno sa lijekom Cholipam koriste amjodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem, ili proizvode koji sadrže elbasvir ili grazoprevir doza lijeka Cholipam ne smije da bude veća od 20 mg dnevno (vidjeti tačke 4.4 i 4.5).

Doziranje kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom

U slučaju umjerene bubrežne insuficijencije nije potrebna korekcija doze. Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) treba pažljivo razmotriti davanje doza preko 10 mg dnevno, a ukoliko je to neophodno, onda je potrebno da se lijek daje uz veliki oprez.

Upotreba kod pacijenata starije životne dobi

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Upotreba kod djece

Kod djece i adolescenata (dječaci u Tanner fazi II ili više i djevojčice - najmanje jedna godina poslije menarhe, uzrasta od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, uobičajena preporučena početna doza iznosi 10 mg jednom dnevno, uveče. Djeca i adolescenti bi trebalo da budu na standardnoj dijeti za snižavanje nivoa holesterola prije uvođenja terapije simvastatinom; ovu dijetu je potrebno nastaviti i tokom terapije simvastatinom.

Preporučeni dozni opseg iznosi 10 - 40 mg/dan; maksimalna preporučena doza iznosi 40 mg/dan. Doze bi trebalo da budu individualne, u skladu sa preporučenim ciljem terapije prema preporukama za terapiju u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti tačke 4.4 i 5.1). Prilagođavanje bi trebalo raditi u intervalima od 4 ili više nedelja.

Iskustva sa primjenom lijeka Cholipam kod djece u prepubertetskoj dobi su ograničena.

Način primjene

Cholipam je za oralnu upotrebu. Cholipam se može primjenjivati kao pojedinačna doza uveče.

4.3. KONTRAINDIKACIJE

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji od pomoćnih sastojaka navedenih u tački 6.1.
- Aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjiv, stalni porast serumskih transaminaza.

- Trudnoća i dojenje (vidjeti Dio 4.6).
- Istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP3A4 (sredstva koja petostruko ili više povećavaju površinu ispod krive PIK) (na primjer itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) i lijekovi koji sadrže kobicistat (vidi tačke 4.4 i 4.5).
- Istovremena primjena gemfibrozila, ciklosporina, ili danazola (vidjeti tačke 4.4 i 4.5).
- Kod pacijenata sa HoFH, istovremena primjena lomitapida sa dozama lijeka Cholibam > 40 mg (vidi tačke 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4. POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA PRI UPOTREBI LIJEKA

Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, povremeno izaziva miopatiju koja se manifestuje kao bol, osjetljivost ili slabost u mišićima, pri čemu je nivo kreatin kinaze (CK) deset i više puta veći od gornje granice normale (GGN). Miopatija ponekad ima oblik rabdomiolize, sa ili bez akutne renalne insuficijencije koja je posljedica mioglobinurije, a veoma rijetko se završava fatalno. Rizik od pojave miopatije raste sa porastom nivoa inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi (odnosno povišenih nivoa simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi), što djelimično može biti razlog interakcije lijekova sa metabolizmom simvastatina odnosno načinima prenosa u organizmu (vidi tačku 4.5).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od miopatije/rabdomiolize je dozno zavisen. U bazi podataka iz kliničkih studija, kojima je obuhvaćeno 41.413 pacijenata liječenih lijekom Cholibam, od čega je njih 24.747 (oko 60%) učestvovalo u studijama koje su imale srednji period praćenja nakon okončanja studije najmanje 4 godine, učestalost miopatije iznosila je oko 0,03% kod onih koji su uzimali doze od 20 mg dnevno 0,08% kod onih koji su uzimali 40 mg dnevno 0,61% kod onih koji su uzimali 80 mg dnevno. U ovim studijama pacijenti su bili pažljivo praćeni, a neki lijekovi koji stupaju u interakciju bili su isključeni.

U kliničkom ispitivanju u kome su pacijenti sa istorijom infarkta miokarda tretirani sa lijekom Cholibam u dozi od 80 mg dnevno (srednja dužina perioda praćenja nakon završetka ispitivanja bila je 6,7 godina), incidenca pojave miopatije bila je 1,0 % u poređenju sa 0.02% kod pacijenata koji su uzimali 20 mg lijeka dnevno. Oko polovina ovih slučajeva miopatije desila se u prvih godinu dana terapije. Incidenca pojave miopatije u svakoj narednoj godini liječenja bila je oko 0.1%. (vidi tačke 4.8 i 5.1).

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

U kliničkom ispitivanju u kome su pacijenti sa visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti tretirani simvastatinom od 40 mg/dan (srednja dužina perioda praćenja nakon završetka ispitivanja bila je 3.9 godina), incidenca pojave miopatije bila je 0.05 % za ne-kineske pacijente (n = 7367) u poređenju sa 0.24 % za kineske pacijente (n = 5468). I dok je samo azijska populacija procjenjivana u ovom kliničkom ispitivanju bila kineska, treba biti oprezan kada se simvastatin prepisuje azijskim pacijentima i trebalo bi primjenjivati najnižu neophodnu dozu.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija hepatičkih transportnih proteina OATP može da poveća sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselinu i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može da se pojavi kao rezultat inhibicije usljed lijekova sa kojima postoji interakcija (npr. ciklosporin) ili kod pacijenata koji su nosioci SLCO1B1 c.521T>C genotipa.

Pacijenti nosioci SLCO1B1 genskog alela (c.521T>C) kodirani za manje aktivni OATP1B1 protein imaju sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povećan rizik od miopatije. Rizik od miopatije usljed visokih doza (80 mg) simvastatina je generalno oko 1%, bez genetskog testiranja. Na osnovu rezultata SEARCH ispitivanja, nosioci homozigotnih C alela (takođe se nazivaju CC) liječenih sa 80 mg imaju rizik od 15% da razviju miopatiju u roku od godinu dana, dok je rizik kod nosioca heterozigotnih C alela (CT) 1.5%. Isto tako rizik kod pacijenata koji imaju najčešći genotip (TT) je 0.3% (vidi tačku 5.2). Kad god je moguće, genotipizacija na prisustvo C alela trebalo bi da se uzme u razmatranje kao dio procjene koristi i rizika prije nego što se propiše 80 mg simvastatina pojedinačnim pacijentima i visoke doze bi trebalo da se izbjegavaju kod onih pacijenata za koje se utvrdi da nose CC genotip. Međutim, odsustvo ovog gena pri genotipizaciji ne isključuje mogućnost pojave miopatije.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) ne treba da se mjeri poslije naporne fizičke aktivnosti ni u prisustvu drugih eventualnih uzroka porasta CK, jer je na taj način interpretacija rezultata otežana. Ukoliko su vrijednosti CK značajno povišene na početku terapije (>5 x GGN), potrebno je da se mjerenje ponovi poslije 5 do 7 dana radi potvrde rezultata.

Prije početka terapije

Svi pacijenti koji treba da započnu liječenje simvastatinom, ili oni kod kojih je doza simvastatina povećana, treba da budu upozoreni na postojanje rizika za pojavu miopatije, i treba im reći da se hitno jave ljekaru u slučaju pojave neobjašnjivog bola, osjetljivosti ili slabosti u mišićima.

Naročitu pažnju treba obratiti na pacijente kod kojih postoje predisponirajući faktori za razvoj rabdomiolize. Da bi se utvrdila referentna početna vrijednost CK potrebno je da se mjerenje obavi prije početka terapije u sljedećim situacijama:

- Pacijenti starije životne dobi (starost $\geq$ 65 godina).
- Pacijenti ženskog pola.
- Oštećenje funkcije bubrega.
- Nekontrolisani hipotiroidizam.
- Lična ili porodična anamneza o hereditarnom mišićnom poremećaju.
- Anamnestički podatak o ranijoj pojavi mišićne toksičnosti pri upotrebi statina ili fibrata.
- Zloupotreba alkohola.

U tim situacijama potrebno je da se pažljivo odmjeri odnos rizika i moguće koristi od terapije, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako je pacijent ranije imao mišićne poremećaje pri upotrebi fibrata ili statina, terapiju sa nekim drugim lijekom iz iste klase treba započeti uz izuzetan oprez. Terapija ne treba da se započinje ako je nivo CK značajno povišen na početku terapije (>5 x GGN).

Dok je terapija u toku

Ako se mišićni bol, slabost ili grčevi mišića jave dok pacijent prima terapiju statinima, treba izmjeriti nivo CK. Terapiju treba obustaviti ako su ovi nivoi značajno povišeni (>5 x GGN) u odsustvu napornih fizičkih aktivnosti. Terapiju treba obustaviti ako su mišićni simptomi jako izraženi i svakodnevno izazivaju velike probleme, čak i ako je nivo CK < 5 x GGN. Ako se iz nekog drugog razloga sumnja na miopatiju, terapiju treba obustaviti.

Bilo je vrlo rijetkih slučajeva imunološki posredovane nekrotizujuće miopatije (IMNM) tokom ili nakon liječenja nekim od statina. IMNM se klinički karakteriše perzistentnom slabošću proksimalnih mišića i povišenom serumskom kreatin kinazom, koja perzistira uprkos prekidu tretmana statinima (vidi tačku 4.8).

Ako se simptomi povuku a nivo CK se vrati na normalu, može se ponovo uvesti isti ili neki drugi alternativni statin, u najmanjoj mogućoj dozi, uz stalnu kontrolu pacijenta.

Veća stopa miopatije je primijećena kod pacijenata liječenih sa dozama do 80 mg (vidjeti Odjeljak 5.1). Preporučuju se periodična mjerenja vrijednosti CK zato što mogu biti korisna za identifikaciju subkliničkih slučajeva miopatije. Međutim nije moguće utvrditi da li će ovakvo praćenje pacijenta spriječiti pojavu miopatije.

Terapiju simvastatinom treba privremeno obustaviti nekoliko dana prije planiranog većeg elektivnog hirurškog zahvata ili kada se jave druga teška oboljenja ili hirurška stanja.

Mjere za smanjenje rizika od pojave miopatije koju izazivaju interakcije među lijekovima (takode vidjeti tačku 4.5)

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize značajno se povećava kada se simvastatin koristi istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (kao što su itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon), lijekovi koji sadrže kobicistat, kao i gemfibrozil, ciklosporin i danazol. Upotreba ovih lijekova je kontraindikovana (vidjeti tačku 4.3).

Rizik za razvoj miopatije i rabdomiolize takode raste kada se istovremeno koriste amjodaron, amlodipin, verapamil, ili diltiazem sa određenim dozama simvastatina (vidjeti tačke 4.2 i 4.5). Rizik za pojavu miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može da se poveća prilikom istovremene primjene fusidinske kiseline sa statinima (vidjeti tačku 4.5). Za pacijente sa HoFH rizik može biti povećan ukoliko se lomitapid koristi zajedno sa simvastatinom.

Na sličan način, kada su u pitanju inhibitori CYP3A4, kontraindikovana je istovremena upotreba simvastatina sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat (vidjeti tačke 4.3 i 4.5). Ukoliko je snažnim inhibitorima CYP3A4 (sredstvima koja povećavaju PIK približno 5 ili više puta) neophodna, davanje simvastatina treba da se obustavi (i razmotri upotreba alternativnog statina), dok se terapija tim lijekom ne završi. Takode je potrebno vrlo oprezno kombinovati simvastatin sa drugim, slabijim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom i diltiazemom (vidjeti tačke 4.2 i 4.5). Uzimanje soka od grejpfruta treba izbjegavati dok traje terapija simvastatinom.

Upotreba simvastatina u kombinaciji sa gemfibrozilom je kontraindikovana (vidjeti Dio 4.3). Zbog povećanog rizika za pojavu miopatije i rabdomiolize, doza simvastatina ne smije da bude veća od 10 mg dnevno kod pacijenata koji uzimaju simvastatin zajedno sa drugim fibratima osim fenofibrata (vidjeti tačke 4.2 i 4.5). Treba biti oprezan sa propisivanjem fenofibrata sa simvastatinom, pošto bilo koji lijek može da izazove miopatiju kada se koristi sam.

Simvastatin se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili u periodu od 7 dana od prestanka terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata gdje se sistemska upotreba fusidinske kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom bi trebalo da se prekine dok traje liječenje fusidinskom kiselinom. Postoje slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke smrtne slučajeve) kod pacijenata koji primaju fusidinsku kiselinu i statine u kombinaciji (vidi tačku 4.5). Pacijenta bi trebalo savjetovati da odmah potraži medicinsku pomoć ako se kod njega pojave bilo koji simptomi mišićne slabosti, bola ili osjetljivosti. Statinska terapija se može ponovo uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim okolnostima, kada je potrebno prolongirati sistemski fusidinsku kiselinu, npr., za liječenje ozbiljnih infekcija, potreba istovremene upotrebe simvastatina i fusidinske kiseline trebalo bi da se razmatra od slučaja do slučaja i pod budnim nadzorom ljekara.

Kombinovanu primjenu simvastatina u dozi većoj od 20 mg dnevno sa amjodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom treba izbjegavati (vidjeti tačke 4.2 i 4.5). Kod pacijenata sa HoFH, kombinovana upotreba simvastatina pri dozama većim od 40 mg dnevno sa lomitapidom treba da se izbjegava (vidjeti tačke 4.2, 4.3 i 4.5).

Pacijenti koji, istovremeno sa simvastatinom, uzimaju druge lijekove za koje se zna da umjereno inhibišu CYP3A4, a posebno ako uzimaju veće doze simvastatina, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije. Kada se simvastatin upotrebljava zajedno sa umjerenim inhibitorom CYP3A4 (sredstva koja povećavaju PIK za približno 2-5 puta), doza simvastatina se mora korigovati. Za određene umjerene inhibitore CYP3A4 npr. diltiazem, preporučuje se maksimalna doza od 20 mg simvastatina (vidi tačku 4.2).

Simvastatin je supstrat eflusknog transportera proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP). Istovremena upotreba proizvoda koji su inhibitori BCRP-a (npr., elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećanih koncentracija simvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije; stoga bi trebalo razmotriti korigovanje doze u zavisnosti od prepisane doze. Istovremena upotreba elbasvira i grazoprevira sa simvastatinom nije istražena; međutim, **doza simvastatina ne bi trebalo da bude veća**

od 20 mg dnevno kod pacijenata koji uzimaju lijekove istovremeno sa proizvodima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir (vidi tačku 4.5).

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize povezuju se sa istovremenom upotrebom inhibitora HMG-CoA reduktaze i niacina koji utiče na doze lipida (≥ 1 g/dan) (nikotinska kiselina), od kojih oba mogu izazvati miopatiju kada se daju samostalno.

U kliničkom ispitivanju (srednja dužina perioda praćenja nakon završetka ispitivanja bila je 3.9 godina) koje je uključivalo pacijente kod kojih postoji veliki rizik od kardiovaskularnih bolesti sa dobro kontrolisanim nivoima LDL-C koji primaju simvastatin 40 mg/dan sa ili bez ezetimiba 10 mg, nije postojao rastući benefit na ishod kardiovaskularne bolesti sa dodatkom doza niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g dnevno). Stoga bi ljekari kada razmatraju kombinovanu terapiju sa simvastatinom i dozama niacina (nikotinske kiseline) ili proizvoda koji sadrže niacin trebalo da pažljivo odmjere potencijalne koristi i rizike i trebalo bi da pažljivo prate pacijente radi bilo kojih znaka i simptoma bola u mišićima, osjetljivosti ili slabosti, naročito tokom početnih mjeseci terapije i kada se doza bilo kog lijeka povećava.

Osim toga, u ovom ispitivanju, nastanak miopatije bio je približno 0.24 % za kineske pacijente koji su primali 40 mg simvastatina ili ezetimib/simvastatin 10/40 mg u poređenju sa 1.24 % za kineske pacijente koji su primali 40 mg simvastatina ili ezetimib/simvastatin 10/40 mg zajedno sa nikotinskom kiselinom/laropiprantom 2000 mg/40 mg sa modifikovanim oslobađanjem. Dok je jedina azijska populacija procjenjivana u ovom kliničkom ispitivanju bila kineska, pošto je pojava miopatije učestalija kod Kineza nego kod ostalih ne-kineskih pacijenata, uporedna upotreba simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g/dan) se ne preporučuje kod azijskih pacijenata.

Acipimox je strukturalno povezan sa niacinom. Iako acipimox nije bio proučavan, rizik od toksičnih efekata za mišiće može biti sličan efektu niacina.

Daptomicin

Uz istovremenu primjenu inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina, prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize. Prilikom propisivanja inhibitora HMG-CoA reduktaze sa daptomicinom potreban je oprez budući da oba lijeka mogu uzrokovati miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se daju sami. Kod bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka simvastatin, osim ako je korist od istovremene primjene veća od rizika. Provjerite informacije o lijeku za daptomicin kako biste dobili dodatne informacije o ovoj potencijalnoj interakciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom), kao i za dodatne smjernice vezane za monitoring. (Vidjeti Dio 4.5.).

Dejstvo na jetru

Kod nekoliko odraslih pacijenata koji su dobijali simvastatin u kliničkim studijama došlo je do perzistentnog porasta nivoa transaminaza u serumu (na vrijednosti više od 3 puta veće od GG). Nakon ukidanja ili privremenog obustavljanja terapije simvastatinom kod ovih pacijenata je došlo do laganog pada nivoa transaminaza na nivo prije terapije.

Potrebno je da se testovi funkcije jetre sprovedu prije početka terapije, a zatim uvijek kada je to klinički indikovano. Pacijentima koji treba da uzimaju dozu od 80 mg dnevno moraju se uraditi dodatni testovi prije povećanja doze, tri mjeseca nakon što je doza povećana do 80 mg, a zatim periodično (na primjer na pola godine) ponavljati testove u toku prve godine terapije. Treba obratiti posebnu pažnju na pacijente kod kojih dođe do porasta nivoa transaminaza u serumu i kod ovih pacijenata mjerenja treba odmah da se urade, a nakon toga da se češće ponavljaju. Simvastatin treba obustaviti ukoliko se pokaže da nivoi transaminaza rastu, a pogotovo ako je njihov nivo 3 puta veći od gornje granice. Treba imati u vidu da ALT potiče iz mišića i, stoga, porast nivoa ALT sa nivoima CK može da ukazuje na prisustvo miopatije (vidjeti gore u tekstu Dio *miopatija/rabdomioliza*).

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

Lijek treba primjenjivati oprezno kod pacijenata koji konzumiraju velike količine alkohola. Simvastatin, kao i drugi hipolipemijski lijekovi, može da dovede do umjerenog porasta nivoa transaminaza u serumu (manje od 3 puta od GG). Do ovih promjena dolazi brzo poslije početka terapije simvastatinom, promjene su često prolazne, nisu praćene nikakvim simptomima i nije potrebno zbog njih obustaviti terapiju.

Diabetes mellitus

Neki dokazi ukazuju na to da statini, kao grupa lijekova, dovode do povišenja nivoa glukoze u krvi i, kod nekih pacijenata koji imaju visok rizik za pojavu dijabetesa u budućnosti, mogu da dovedu do pojave hiperglikemije koja podrazumijeva primjenu antidijabetske terapije. Međutim, ovaj rizik je manji od koristi koju pruža smanjenje rizika za pojavu vaskularnih problema kod terapije statinima i stoga ne treba da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente koji imaju ovaj rizik (nivo glukoze našte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišen nivo triglicerida, hipertenzija) treba pratiti i klinički i biohemijskim testovima, a na osnovu nacionalnih smjernica.

Intersticijalna bolest pluća

Kod primjene nekih statina, uključujući simvastatin, prijavljeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, a posebno kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji (vidjeti tačku 4.8). Manifestacije ove bolesti mogu da uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i opšte loše stanje (umor, gubitak tjelesne mase i povišena tjelesna temperatura).

Ako se sumnja da je pacijent dobio intersticijalnu bolest pluća treba prekinuti terapiju statinima.

Mijastenija gravis i očna mijastenija

U nekoliko slučajeva, prijavljeno je da statini izazivaju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili očnu mijasteniju (vidjeti Odjeljak 4.8). Treba prekinuti sa uzimanjem lijeka Cholipam u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili drugačiji statin (ponovo) primijenjen.

Upotreba kod djece

Bezbjednost i efektivnost simvastatina kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom su procjenjivane u kontrolisanoj kliničkoj studiji kod dječaka u adolescentskom dobu u Turner fazi II ili više i kod djevojčica - najmanje jednu godinu poslije menarhe. Pacijenti koji su primali simvastatin su imali profil neželjenih iskustava uopšteno sličan iskustvu pacijenata koji su primali placebo. **Doze veće od 40 mg nisu proučavane u ovoj populaciji.** U ovoj ograničenoj kliničkoj studiji, nije detektovan efekat na rast ili seksualno sazrijevanje kod adolescenata oba pola, niti bilo kakav efekat na dužinu menstrualnog ciklusa kod djevojčica (vidjeti tačke 4.2, 4.8 i 5.1). Ženske osobe adolescentskog uzrasta bi trebalo posavjetovati da koriste odgovarajuće kontraceptivne metode u toku trajanja terapije simvastatinom (vidjeti tačke 4.3 i 4.6). Kod pacijenata uzrasta < 18 godina, efikasnost i bezbjednost nisu proučavane za periode terapije koji su trajali > 48 nedjelja a dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrijevanje su nepoznati. Simvastatin nije proučavan kod pacijenata mlađih od 10 godina, kao ni kod djece u prepubertetskoj dobi ni kod djevojčica u periodu prije menarhe.

Pomoćne materije

Ovaj preparat sadrži laktozu. Pacijenti koji boluju od rijetkog naslednog oboljenja netolerancije na galaktozu, Lapp laktaznog deficita ili loše glukozno-galaktozne apsorpcije ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. INTERAKCIJE SA DRUGIM LIJEKOVIMA I DRUGE VRSTE INTERAKCIJA

Višestruki mehanizmi mogu doprinijeti potencijalnim interakcijama sa inhibitorima HMG Co-A reduktaze. Lijekovi ili biljni proizvodi koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) odnosno staze prijenosa (npr. OATP1B) mogu povećati koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi i mogu dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Proučiti informacije o propisivanju svih lijekova koji se koriste istovremeno da bi se dobile dodatne informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa simvastatinom odnosno potencijalu za izmjene enzima ili transportera i mogućim korekcijama doze i režima.

Studije interakcije rađene su samo na odraslim ispitanicima.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije sa hipolipemijskim lijekovima koji mogu da izazovu miopatiju kada se daju u monoterapiji

Rizik od miopatije i rhabdomiolize raste ukoliko se istovremeno koriste fibrati. Osim toga postoji farmakokinetička interakcija sa gemfibrozilom čiji rezultat je porast koncentracija simvastatina u plazmi (vidjeti *Farmakokinetičke interakcije* i tačke 4.3 i 4.4). Nema dokaza da je rizik od miopatije, u slučaju kada se simvastatin i fenofibrat daju u istovremenoj terapiji, veći od zbira rizika svakog od ova dva lijeka pojedinačno. Za druge fibrate ne postoje odgovarajući podaci o farmakovigilanci niti farmakokinetički podaci. Rijetki slučajevi miopatije/rhabdomiolize bili su povezani sa istovremenom primjenom simvastatina i doza niacina koje modifikuju nivo lipida (≥ 1 g dnevno) (vidjeti tačku 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Preporuke u vezi interakcija sa lijekovima date su u sljedećoj tabeli (potpuniji podaci nalaze se u samom tekstu, takođe vidjeti tačke 4.2, 4.3 i 4.4):

Interakcije udružene sa povećanim rizikom od miopatije/rhabdomiolize	
Lijekovi koji stupaju u interakciju	Preporuke za propisivanje
<i>Snazni inhibitori CYP3A4, na primjer:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindikovana kombinacija sa simvastatinom.
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Maksimalna doza je do 10 mg simvastatina dnevno i ne smije se preći
Fusidinska kiselina	Ne preporučuje se sa simvastatinom
Niacin (nikotinska kiselina) (≥ 1 g/dan)	Ne preporučuje se zajedno sa simvastatinom kod azijskih pacijenata
Amjodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Maksimalna doza je do 20 mg simvastatina dnevno i ne smije se preći.
Lomitapid	Za pacijente sa HoFH, maksimalna doza simvastatina je 40 mg na dan.
Daptomicin	Kod bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene simvastatina, osim ako je korist od istovremene primjene veća od rizika (vidjeti Dio 4.4.)
Tikagrelor	Ne preporučuju se doze simvastatina veće od 40 mg na dan.
Sok od grejpfruta	Izbjegavati u toku uzimanja simvastatina

Dejstvo drugih lijekova na simvastatin

Interakcije koje zahvataju inhibitore CYP3A4

Simvastatin je supstrat za citohrom P450 3A4. Snažni inhibitori citohroma P450 3A4 povećavaju rizik za pojavu miopatije i rhabdomiolize tako što u toku terapije simvastatinom povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi, odnosno povećavaju inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze. U ove inhibitore spadaju itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat. Istovremena primjena itraconazola povećava preko deset puta izloženost simvastatinskoj kiselini (aktivni beta-hidroksi-kiseli metabolit). Telitromicin je izazvao 11-struko povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini.

Istovremena primjena simvastatina sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat je kontraindikovana, što se takođe odnosi i na primjenu istovremeno sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (vidjeti tačku 4.3). Ukoliko je pacijentu neophodno dati snažan inhibitor CYP3A4 (sredstva koja povećavaju PIK približno 5 ili više puta), terapija simvastatinom mora da se privremeno obustavi (i mora da se razmotri upotreba alternativnog statina) dok pacijent prima ove lijekove. Treba biti pažljiv prilikom istovremene primjene simvastatina sa nekim manje snažnim inhibitorima CYP3A4 kao što su flukonazol, verapamil ili diltiazem (vidjeti tačke 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zabilježeni su rijetki slučajevi rhabdomiolize povezane sa istovremenom primjenom simvastatina i flukonazola (vidjeti tačku 4.4).

Ciklosporin

Rizik od miopatije/rhabdomiolize raste prilikom istovremene primjene ciklosporina, sa simvastatinom, stoga je istovremena primjena sa ciklosporinom kontraindikovana (vidjeti tačke 4.3 i 4.4). Iako mehanizam ove pojave nije potpuno jasan, dokazano je da ciklosporin povećava površinu ispod krive (PIK) inhibitora HMG-CoA reduktaze. Porast PIK za simvastatinsku kiselinu je vjerovatno djelimično posljedica inhibicije CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik za pojavu miopatije i rhabdomiolize povećan je pri istovremenoj primjeni danazola sa simvastatinom, stoga je istovremena upotreba sa danazolom kontraindikovana. (vidjeti tačke 4.3 i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil za 1,9 puta povećava PIK simvastatinske kiseline što je vjerovatno posljedica inhibicije puta glukuronidacije i/ili OATP1B1 (vidjeti tačke 4.3 i 4.4). Istovremena primjena sa gemfibrozilom je kontraindikovana.

Fusidinska kiselina

Rizik za pojavu miopatije uključujući rhabdomiolizu, povećava se tokom istovremene primjene fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamika ili farmakokinetika u pitanju ili oboje) još uvijek nije poznat. Tokom istovremenog uzimanja simvastatina zabilježeni su izolovani slučajevi rhabdomiolize (uključujući i neke fatalne ishode). Istovremena upotreba ove kombinacije može da izazove povišene koncentracije oba lijeka u plazmi. Ukoliko je sistemska kombinovana terapija fusidinskom kiselinom neophodna, liječenje simvastatinom trebalo bi da se prekine tokom trajanja liječenja fusidinskom kiselinom. (**Vidi takođe tačku 4.4**).

Amjodaron

Rizik za pojavu miopatije/rhabdomiolize raste prilikom istovremene primjene amjodarona sa simvastatinom (vidjeti tačku 4.4). U jednom tekućem kliničkom ispitivanju miopatija je zabilježena kod 6% pacijenata koji su primali simvastatin u dozi od 80 mg istovremeno sa amjodaronom. Stoga, kod pacijenata koji istovremeno primaju amjodaron, doza simvastatina ne smije da bude veća od 20 mg dnevno.

Blokatori kalcijumskih kanala

• *Verapamil*

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize se povećava istovremenom primjenom verapamila sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili 80 mg (vidi tačku 4.4). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, kombinacija sa verapamilom dovela je do 2,3 puta veće izloženosti simvastatinskoj kiselini, vjerovatno djelimično i zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne smije da premaši 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno primaju verapamil.

• *Diltiazem*

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize raste prilikom istovremene primjene diltiazema sa simvastatinom u dozi od 80 mg (vidjeti Dio 4.4). U jednoj farmakokinetičkoj studiji pokazalo se da istovremena primjena diltiazema povećava porast izloženosti simvastatinskoj kiselini 2,7 puta, što je najvjerovatnije posljedica inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne smije da premaši 20 mg dnevno kod pacijenata koji istovremeno dobijaju i diltiazem.

• *Amlodipin*

Pacijenti koji istovremeno primaju amlodipin i simvastatin imaju povećan rizik za pojavu miopatije. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, istovremena primjena sa amlodipinom dovela je do 1,6 puta veće izloženosti simvastatinskoj kiselini. Zbog toga doza simvastatina ne smije da bude veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno primaju amlodipin.

Lomitapid

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize raste prilikom istovremene primjene lomitapida sa simvastatinom (vidi tačke 4.3 i 4.4). Zbog toga, doza simvastatina ne smije da bude veća od 40 mg dnevno kod pacijenata sa HoFH koji primaju istovremeno lomitapid.

Umjereni inhibitori CYP3A4

Pacijenti koji, istovremeno sa simvastatinom, uzimaju lijekove za koje se zna da posjeduju umjereni inhibitoryni efekat na CYP3A4, a posebno ako uzimaju simvastatin u većim dozama, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije (vidi tačku 4.4).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

Simvastatinska kiselina je supstrat transportnog proteina OATP1B1. Istovremena upotreba lijekova koji su inhibitori transportnog proteina OATP1B1 može dovesti do povišenih koncentracija simvastatinske kiseline u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidi tačke 4.3 i 4.4).

Inhibitori proteina rezistencije na rak dojke (BCRP)

Istovremena primjena lijekova koji su inhibitori BCRP, uključujući proizvode koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, može dovesti do povišenih koncentracija simvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidi tačke 4.2 i 4.4).

Niacin (nikotinska kiselina)

Pri istovremenoj primjeni simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje utiču na lipide (≥ 1 g/dan) prijavljeni su rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize. U jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremena primjena pojedinačne doze od 2 g nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem i simvastatina u dozi od 20 mg je rezultirala u umjerenom povećanju PIK-a simvastatina i simvastatinske kiseline i $C_{\max}$ plazma koncentracija simvastatinske kiseline.

Tikagrelor

Istovremena primjena tikagrelora i simvastatina povećala je $C_{\max}$ i PIK simvastatina za 81% odnosno 56%, kao i $C_{\max}$ i PIK simvastatinske kiseline za 64% odnosno 52%, uz nekoliko pojedinačnih povećanja za 2 do 3 puta. Istovremena primjena tikagrelora sa dozama simvastatina koje premašuju 40 mg na dan mogla bi izazvati nuspojave simvastatina i stoga je treba odvagati u odnosu na

moгуће koristi. Simvastatin nije uticao na plazmatske nivoe tikagrelora. Ne preporučuje se istovremena primjena tikagrelora sa dozama simvastatina većima od 40 mg.

Sok od grejpfruta

Sok od grejpfruta inhibira citohrom P450 3A4. Istovremena upotreba velikih količina (preko 1 litar dnevno) soka od grejpfruta sa simvastatinom dovodi do 7-strukog porasta izloženosti simvastatinskoj kiselini. Unošenje 240 ml soka od grejpfruta ujutru i simvastatina uveče takođe dovodi do porasta izloženosti od 1,9 puta. Zbog toga je potrebno izbjegavati uzimanje soka od grejpfruta dok traje terapija simvastatinom.

Kolhicin

Tokom istovremene primjene kolhicina i simvastatina kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom zabilježeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Preporučuje se strogo kliničko praćenje pacijenata koji uzimaju ovu kombinaciju.

Daptomicin

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan pri istovremenoj primjeni inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina (vidjeti Dio 4.4.).

Rifampicin

Budući da je rifampicin snažan induktor citohrom P450 3A4 enzima, pacijenti koji istovremeno koriste simvastatin i rifampicin, u dugoročnoj terapiji (npr. prilikom liječenja tuberkuloze) mogu iskusiti gubitak efikasnosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, površina ispod krive (PIK) u plazmi za simvastatinsku kiselinu smanjena je za 93% tokom istovremenog davanja rifampicina.

Efekat simvastatina na farmakokinetiku ostalih lijekova

Simvastatin ne inhibira citohrom P450 3A4. Zbog toga se ne očekuje da simvastatin djeluje na koncentracije u plazmi onih supstanci koje se metabolišu putem citohroma P450 3A4.

Oralni antikoagulansi

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

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Cholipam je kontraindikovao tokom trudnoće (vidi tačku 4.3).

Nije utvrđena bezbjednost primjene lijeka kod trudnica. Nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije o primjeni simvastatina kod trudnica. Dobijeni su rijetki izvještaji o kongenitalnim anomalijama poslije intrauterinog izlaganja ploda inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Međutim, u jednoj analizi oko 200 prospektivno praćenih trudnoća izloženih lijeku simvastatin ili nekom drugom srodnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze tokom prvog trimestra trudnoće, incidenca kongenitalnih anomalija bila je slična kao u

opštoj populaciji. Broj ispitivanih trudnoća bio je statistički dovoljan da bi se isključio 2,5 puta ili veći porast kongenitalnih anomalija u odnosu na opštu incidencu.

Iako ne postoje dokazi da se učestalost pojave kongenitalnih anomalija kod potomaka pacijentkinja koje su koristile lijek Cholipam ili neki drugi srodni inhibitor HMG-CoA reduktaze, razlikovala od učestalosti u opštoj populaciji, terapija majki lijekom Cholipam može da smanji koncentraciju mevalonata kod fetusa, koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hroničan proces na koji prekid hipolipemijske terapije u toku trudnoće ima malo uticaja u smislu dugoročnog rizika vezanog za primarnu hiperholesterolemiju. Zbog toga trudnice ne bi trebalo da koriste lijek Cholipam, kao ni žene koje planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Terapiju lijekom Cholipam treba obustaviti u toku trudnoće ili dok se ne dokaže da žena nije trudna (vidjeti tačke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se simvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčinom mlijeku kod ljudi. Žene koje uzimaju lijek Cholipam ne treba da doje pošto se u majčino mlijeko izlučuje mnogo lijekova, kao i zbog mogućnosti pojave veoma ozbiljnih neželjenih reakcija (vidjeti tačku 4.3).

Plodnost

Nisu na raspolaganju nikakvi podaci kliničkih ispitivanja o efektima simvastatina na plodnost kod ljudi. Simvastatin nije imao nikakvo dejstvo na plodnost kod muških i ženskih pacova (vidi tačku 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. NEŽELJENA DEJSTVA

Sljedeća neželjena dejstva, koja su opisana u toku kliničkih studija i/ili postmarketinške upotrebe lijeka, klasifikovana su na osnovu procjene učestalosti pojavljivanja u velikim, dugoročnim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, uključujući HPS i 4S, na 20.536, odnosno 4.444 pacijenta (vidjeti tačku 5.1). U HPS su zabilježena samo ozbiljna neželjena dejstva, kao i mialgija, porast nivoa transaminaza i CK. Sva neželjena dejstva koja su zabilježena u 4S studiji prikazana su u daljem tekstu. Događaji povezani sa simvastatinom čija je stopa učestalosti bila manja ili slična kao kod placeba, okarakterisani su kao „rijetki“.

U HPS studiji (vidjeti Dio 5.1) kojom je obuhvaćeno 20.536 pacijenata liječenih sa 40 mg lijeka Cholipam dnevno (n=10.269) ili placebo (n=10.267) tokom prosječno 5 godina, profili bezbjednosti bili su međusobno slični. Učestalost prekida terapije zbog neželjenih dejstava bila je slična (4,8% kod pacijenata koji su dobijali 40 mg lijeka Cholipam i 5,1% kod pacijenata koji su dobijali placebo). Incidenca miopatije iznosila je <0,1% kod pacijenata liječenih sa 40 mg lijeka Cholipam. Povišene transaminaze (>3 x GG, potvrđene ponovljenim testom) javile su se kod 0,21% (n=21) pacijenata liječenih sa 40 mg lijeka simvastatin, u poređenju sa 0,09% (n=9) pacijenata koji su dobijali placebo.

Učestalost pojave neželjenih dejstava rangirana je prema sljedećem: veoma česta (>1/10), česta (≥1/100, <1/10), povremena (≥1/1.000, <1/100), rijetka (≥1/10.000, <1/1.000), veoma rijetka (<1/10.000), nepoznata (ne mogu biti procijenjena na osnovu postojećih podataka).

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

Rijetka: anemija

Poremećaji imunog sistema:

Veoma rijetka: anafilaksija

Psijijatrijski poremećaji:

Veoma rijetka: insomnija

Nepoznate: depresija

Poremećaji nervnog sistema:

Rijetka: glavobolja, parestezija, vrtoglavica, periferna neuropatija

Veoma rijetka: oštećenje memorije

Nepoznate: mijastenija gravis

Poremećaji oka:

Rijetka: zamagljen vid, oštećenje vida

Nepoznate: okularna mijastenija (očna mijastenija)

Respiratorni, mediastinalni i torakalni poremećaji:

Nepoznate: intersticijalna bolest pluća (vidjeti tačku 4.4)

Gastrointestinalni poremećaji:

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

Hepatobilijarni poremećaji:

Rijetka: hepatitis/žutica

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

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Rijetka: osip, svrab, alopecija

Vrlo rijetka: izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Rijetka: miopatija *(uključujući miozitis) rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje (vidjeti tačku 4.4), mialgija, grčevi mišića

* U kliničkom ispitivanju, pojava miopatije najčešće je zabilježena kod pacijenata liječenih lijekom Cholibam u dozi 80 mg dnevno u odnosu na pacijente liječene dozama 20 mg dnevno (1,0% vs 0,02% respektivno,) (vidjeti tačke 4.4 i 4.5)

Vrlo rijetka: ruptura mišića

Nepoznate: tendinopatija, koja je u nekim slučajevima bila komplikovana zbog ruptura, imunološki posredovana nekrotizujuća miopatija

** Bilo je vrlo rijetkih slučajeva imunološki posredovane nekrotizujuće miopatije (IMNM), autoimune miopatije, tokom ili nakon liječenja nekim od statina. IMNM klinički karakterišu: perzistentna slabost proksimalnog mišića i povišen nivo kreatin kinaze u serumu, koja perzistira i nakon prekida liječenja statinima; mišićna biopsija koja pokazuje nekrotizujuću miopatiju bez većih zapaljenja; poboljšanje uz imunosupresivna sredstva (vidi tačku 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:

Vrlo rijetka: ginekomastija

Nepoznate: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Rijetka: astenija

Sindrom preosjetljivosti je rijetko prijavljiv i obuhvatao je sljedeće pojave: angioedem, sindrom sličan lupusu, reumatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povećana sedimentacija, artritis i artralgija, urtikarija, fotosenzitivnost, groznica, crvenilo, dispneja i opšta slabost.

Laboratorijska ispitivanja:

Rijetka: povišeni nivoi serumskih transaminaza (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, γ -glutamil transpeptidaza) (vidjeti tačku 4.4 - *Dejstvo na jetru*), povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišenje nivoa CK u serumu (vidjeti Dio 4.4).

Tokom primjene statina, uključujući Cholibam, zabilježeni su slučajevi povišenja nivoa HbA1c i nivoa glukoze u serumu natašte.

U postmarketinškom periodu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi kognitivnog oštećenja (na primjer: gubitak pamćenja, zaboravnost, amnezija, poremećaj pamćenja, konfuznost) koji su bili povezani sa primjenom statina, uključujući simvastatin. Ove neželjene reakcije obično nisu bile ozbiljne i bile su reverzibilne nakon prestanka uzimanja statina, uz razlike u vremenu proteklom do pojave simptoma (1 dan do nekoliko godina) i vremenu proteklom do rezolucije simptoma (srednje vrijeme od 3 nedjelje).

Kod upotrebe nekih statina zabilježene su sljedeće dodatne neželjene reakcije:

- Poremećaji spavanja, uključujući i noćne more
- Seksualna disfunkcija
- Dijabetes melitus: Učestalost ove pojave zavisi od toga da li ima ili nema prisustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi našte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišen nivo triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Pedijatrijska populacija

U studiji koja je trajala 48 nedjelja, a uključivala je djecu i adolescente uzrasta od 10 do 17 godina (dječake u adolescentskom dobu u Turner fazi II ili više i djevojčice - najmanje jednu godinu poslije menarhe) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom ($n = 175$), profili bezbjednosti i podnošljivosti grupe koja je primala Cholibam su uopšteno bili slični profilima grupe koja je primala placebo. Dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrijevanje su nepoznati. Nije dostupno dovoljno podataka nakon godinu dana terapije. (Vidjeti tačke 4.2, 4.4, i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. PREDOZIRANJE

Do danas je opisano samo nekoliko slučajeva predoziranja. Maksimalna unijeta doza bila je 3,6 grama. Svi pacijenti su se oporavili bez posljedica. U slučaju predoziranja nije potrebna specifična terapija već samo simptomatske i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitor HMG-CoA reduktaze

ATC-kod: C10A A01

Mehanizam dejstva

Nakon peroralne primjene, simvastatin, koji predstavlja neaktivni lakton, hidrolizom u jetri pretvara se u aktivnu beta-hidroksi kiselinu koja posjeduje snažnu aktivnost za inhibiciju HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi-3 metilglutaril CoA reduktaza). Ovaj enzim je katalizator konverzije HMG-CoA u mevalonat, koji predstavlja ranu fazu biosinteze holesterola.

Dokazano je da Cholibam snižava normalnu i povišenu koncentraciju LDL-C. LDL se stvara od lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) i katabolišu ga uglavnom receptori koji imaju veliki afinitet za LDL. Mehanizam dejstva simvastatina na snižavanje koncentracije LDL može da obuhvata kako snižavanje koncentracije VLDL holesterola (VLDL-C) tako i indukciju LDL receptora, što sve vodi ka smanjenoj produkciji i povećanoj razgradnji LDL-C. Apolipoprotein B takođe značajno opada tokom terapije lijekom Cholibam. Osim toga, Cholibam umjereno povećava nivo HDL-C i smanjuje nivo TG u plazmi. Kao rezultat ovih promjena smanjuje se odnos ukupnog holesterola prema HDL-C i odnos LDL i HDL-C holesterola.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Visok rizik za pojavu koronarne bolesti srca (CHD) ili već postojeća koronarna bolest srca

U HPS studiji (studija zaštite srca) - ispitivan je efekat terapije lijekom Cholibam na 20.536 pacijenata (starosti 40-80 godina), sa ili bez hiperlipidemije i sa koronarnom bolešću srca ili drugim okluzivnim bolestima arterija ili diabetes melitusom. U ovoj studiji 10.269 pacijenata je dobijalo Cholibam u dozi od 40 mg dnevno i još 10.267 pacijenata dobijalo je placebo tokom prosječno 5 godina. Na početku ispitivanja 6.793 pacijenta (33%) imalo je koncentraciju LDL-C ispod 116 mg/dl, 5.063 pacijenata (25%) imalo je koncentraciju između 116 i 135 mg/dl i 8.680 pacijenata (42%) imalo je nivo veći od 135 mg/dl.

Terapija lijekom Cholibam u dozi od 40 mg dnevno u poređenju sa placebom značajno je smanjila rizik od

mortaliteta od svih uzroka (1.328 [12.9%] u grupi liječenoj simvastatinom u odnosu na 1.507 [14.7%] pacijenata koji su dobijali placebo, $p=0,0003$), zahvaljujući smanjenju stope mortaliteta od koronarne bolesti za 18% (587 [5.7%] prema 707 [6.9%], $p=0,0005$, apsolutno smanjenje rizika od 1,2%).

Smanjenje nevaskularnog mortaliteta nije dostiglo statistički značajan nivo. Lijek Cholibam je takođe smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (kompozitni ishod koji se sastojao od nefatalnog infarkta miokarda (IM) ili smrti zbog koronarne bolesti srca) za 27% ($p<0,0001$). Lijek Cholibam je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući i koronarni *by-pass* ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku) kao i za postupcima periferne i druge nekoronarne revaskularizacije za 30% ($p<0,0001$), odnosno 16% ($p=0,006$). Lijek Cholibam je smanjio rizik za pojavu moždanog udara za 25% ($p<0,0001$) koji se može pripisati redukciji ishemijskog moždanog udara za 30% ($p<0,0001$).

Osim toga, u podgrupi pacijenata sa dijabetesom, Cholibam je smanjio rizik za nastanak makrovaskularnih komplikacija, uključujući i hiruršku perifernu revaskularizaciju (hirurška intervencija ili angioplastika), amputaciju donjih ekstremiteta, ili ulkuse na nozi za 21% ($p=0,0293$). Proporcionalna redukcija stope ovih događaja bila je slična u svakoj podgrupi ispitivanih pacijenata, uključujući i one bez koronarne bolesti, ali koji su patili od cerebrovaskularnih oboljenja ili oboljenja perifernih arterija, oba pola, koji su na početku studije bili ili mlađi ili stariji od 70 godina, sa ili bez hipertenzije, a posebno one čiji je LDL holesterol bio ispod 3,0 mmol/l u vrijeme uključenja u studiju.

U Skandinavskoj studiji preživljavanja sa simvastatinom (4S), efekat terapije lijekom Cholibam na ukupni mortalitet procjenjivan je kod 4.444 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i početnim vrijednostima ukupnog holesterola između 212 i 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). U ovoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebom kontrolisanoj studiji, pacijenti koji su bolovali od angine ili su prethodno imali IM liječeni su dijetom, standardnom terapijom i ili simvastatinom (u dozi od 20 do 40 mg dnevno, $n=2.221$) ili placebom ($n=2.223$), u prosječnom trajanju od 5,4 godina. Lijek simvastatin je smanjio rizik od smrti za 30 % (apsolutni rizik smanjen je za 3,3%). Rizik od smrti od koronarne bolesti srca bio je smanjen za 42% (apsolutni rizik smanjen je za 3,5%). Lijek Cholibam je takođe smanjio rizik za pojavu velikih koronarnih događaja (smrt od koronarne bolesti srca plus nefatalni, „tih“ IM potvrđen u bolnici) za 34%. Osim toga Cholibam je značajno smanjio rizik za pojavu fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždani udar i tranzitorni ishemijski atak) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između dvije ispitivane grupe u odnosu na mortalitet koji nije kardiovaskularnog porekla.

Studija efektivnosti dodatnog snižavanja nivoa holesterola i homocisteina (SEARCH) procjenjivala je efekat terapije lijekom Cholibam u dozi od 80 mg u poređenju sa dozom od 20 mg (srednja dužina

perioda praćenja nakon završetka terapije: 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (veliki vaskularni događaji definišu se kao fatalna koronarna bolest srca, nefatalni infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, nefatalni ili fatalni moždani udar, ili periferna revaskularizacija) kod 12.064 pacijenta sa infarktom miokarda u anamnezi. Nije bilo značajne razlike u incidenci velikih vaskularnih događaja između dvije grupe - lijek Cholipam u dozi od 20 mg (n=1.553; 25,7%) u poređenju sa lijekom Cholipam u dozi od 80 mg (n=1.447; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u nivoima LDL-C između dvije grupe tokom cijele studije bila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profil bezbjednosti primjene lijeka bio je sličan između dvije ispitivane grupe, osim što je incidenca miopatije bila oko 1,0% kod pacijenata koji su dobijali lijek Cholipam u dozi od 80 mg u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su primali lijek u dozi od 20 mg. Oko polovina od ovih slučajeva miopatije pojavila se tokom prve godine primanja terapije. Incidenca miopatije u svakoj narednoj godini terapije bila je oko 0,1%.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana hiperlipidemija

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

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, 175 pacijenata (99 dječaka u adolescentskom dobu u Turner fazi II i 76 djevojčica - najmanje jednu godinu poslije menarhe) uzrasta od 10 do 17 godina (prosječna starost 14,1 godina) sa familijarnom heterozigotnom (heFH) je randomizirano na simvastatin ili placebo u periodu od 24 nedelje (osnovna studija). Za uključivanje u studiju zahtjevan je LDL-C početni nivo između 160 i 400 mg/dl i najmanje jedan roditelj sa LDL-C nivoom > 189 mg/dl. Doza simvastatina (jednom dnevno uveče) iznosila je 10 mg tokom prvih 8 nedelja, 20 mg u toku drugih 8 nedelja, i 40 mg poslije toga. U produžetku koji je trajao 24 nedelje, 144 pacijenta izabrana da nastave sa terapijom su primala simvastatin 40 mg ili placebo.

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

Nakon 24 nedelje terapije simvastatinom (u dozama koje su rasle od 10, 20, pa do 40 mg dnevno, u intervalima od 8 nedelja), Cholipam je snizio srednji LDL-C za 36,8 % (placebo: 1,1 % povišenja u odnosu na početnu vrijednost), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), i medijanu TG nivoa za 7,9 % (placebo: 3,2 %) i povišio srednje vrijednosti HDL-C za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dugoročna korist upotrebe lijeka Cholipam na kardiovaskularne događaje kod djece sa heFH je nepoznata.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Farmakokinetički podaci su procjenjivani kod odraslih. Farmakokinetički podaci kod djece i adolescenata nisu dostupni.

Resorpcija

Simvastatin se dobro resorbuje kod ljudi i pri prvom prolazu kroz jetru dolazi do intenzivne ekstrakcije.

Ekstrakcija u jetri zavisi od krvotoka u jetri. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Poslije oralnog doziranja, manje od 5% unijete doze lijeka nalazi se u sistemske cirkulaciji u obliku beta-hidroksi kiseline. Maksimalne koncentracije aktivnih inhibitora u plazmi dostižu se za oko 1 do 2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istovremeno uzimanje hrane i lijeka ne utiče na resorpciju. Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza simvastatina pokazala je da poslije davanja višestrukih doza ne dolazi do akumulacije lijeka.

Distribucija

Vezivanje simvastatina i njegovog aktivnog metabolita za proteine plazme iznosi više od 95%.

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (vidjeti tačke 4.3 i 4.5). Glavni metaboliti simvastatina prisutni u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri aktivna metabolita. Nakon davanja oralne doze radioaktivno obilježenog simvastatina kod čovjeka, 13% radioaktivnosti izlučuje se putem urina, a 60% putem fecesa u roku od 96 sati. Količina lijeka nađena u fecesu predstavlja resorbovan ekvivalent lijeka izlučen u žuči, kao i neresorbovani lijek. Poslije intravenske injekcije metabolita beta-hidroksi kiseline, prosječno poluvrijeme eliminacije iznosilo je 1,9 sati. U prosjeku je samo 0,3% doze koja je data i.v. izlučeno putem urina u obliku inhibitora.

Hepatociti aktivno preuzimaju simvastatinsku kiselinu putem transportera OATP1B1.

Simvastatin je supstrat efluksnog transportera BCRP.

Specijalne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

Nosioci SLCO1B1 gena c.521T>C alel imaju nižu OATP1B1 aktivnost. Srednja izloženost (PIK) glavnog aktivnog metabolita, simvastatinske kiseline je 120% kod heterozigotnih nosioca (CT) C alela i 221% kod homozigotnih (CC) nosioca u odnosu na procenat kod pacijenata koji imaju najčešći genotip (TT). Učestalost C alela kod evropske populacije je 18%. Kod pacijenata sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidi tačku 4.4).

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Na osnovu standardnih ispitivanja farmakodinamike, ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama, zaključeno je da se ne mogu očekivati neki drugi rizici po zdravlje pacijenta, a po pitanju farmakološkog mehanizma. Nakon davanja maksimalne podnošljive doze simvastatina pacovima i zečevima nije došlo do pojave malformacija fetusa i nije bilo efekta na fertilitet, reproduktivne funkcije kao ni na neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

CHOLIPAM, 10 mg, film tablete:

CHOLIPAM, 20 mg, film tablete:

Jezgro

- Laktoza, anhidrovana
- Preželatinizirani skrob
- Celuloza, mikrokristalna
- Talk
- Magnezijum stearat
- Butilhidroksianizol

Film

- Hidroksipropilceluloza
- Hipromeloza
- Titan dioksid (E-171) C.I. 77891
- Talk

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 25° C. Lijek čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

Čuvati van domašaja i vidokruga djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

CHOLIPAM (simvastatin), 10 mg, film tablete

CHOLIPAM (simvastatin), 20 mg, film tablete

Al/PVC-PVDC bijeli blister. 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za pacijenta u kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ (Administrativno sjedište):

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o.Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o.Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o.Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cholipam, film tablete, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-5086/23 od 10.04.2024.

Cholipam, film tablete, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-5087/23 od 10.04.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA:

10.04.2024.