

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cholipam[®], 10 mg, film tablete

Cholipam[®], 20 mg, film tablete

INN: simvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cholipam, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži:

simvastatin 10 mg

Cholipam, 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži:

simvastatin 20 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, bezvodna.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Cholipam, 10 mg, film tableta

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Cholipam, 20 mg, film tableta

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Terapija primarne hiperholesterolemije ili mešovite dislipidemije, kao dodatak dijeti, kada je odgovor na dijetu i drugu nefarmakološku terapiju (npr. fizičku aktivnost i smanjenje telesne mase) neadekvatan.

Terapija homozigotne familijarne hiperholesterolemije (engl. *homozygous familial hypercholesterolaemia* - HoFH), kao dodatak režimu ishrane i drugim terapijama za smanjenje vrednosti lipida (npr. 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 su vrednosti holesterola normalne ili povećane, kao dopuna korekciji drugih faktora rizika i drugoj kardioprotektivnoj terapiji (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Opseg doze se kreće od 5 mg do 80 mg simvastatina dnevno, oralnim putem, kao pojedinačna doza uveče. Prilagođavanje doze, ukoliko je neophodno, treba obavljati u intervalima ne kraćim od 4 nedelje i do maksimalne doze od 80 mg dnevno, kao pojedinačna 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 lečenja kada su uzimali manje doze i kada se očekuje da korist od terapije prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Hiperholesterolemija

Pacijenti treba da primenjuju standardni režim ishrane za smanjenje vrednosti holesterola, ali i da nastave sa njim dok su na terapiji lekom Cholipam. Uobičajena početna doza iznosi 10-20 mg dnevno, kao pojedinačna doza uveče. Pacijenti kod kojih je potrebno postići značajnije smanjenje vrednosti LDL-holesterola (veće od 45%), mogu započeti lečenje 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 dobijenih u kontrolisanim kliničkim studijama, preporučena početna doza simvastatina iznosi 40 mg, jednom dnevno, uveče. Kod ovih pacijenata, simvastatin treba da se primenjuje kao dopuna drugim terapijama za smanjenje vrednosti lipida (npr. LDL afereza) ili ukoliko te terapije nisu na raspolaganju. Kod pacijenata koji istovremeno sa simvastatinom uzimaju lomitapid, doza simvastatina ne sme da pređe 40 mg dnevno (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Uobičajena doza leka Cholipam za pacijente sa visokim rizikom za pojavu koronarne bolesti srca (bez obzira da li jeste ili nije udružena sa hiperlipidemijom) iznosi od 20 do 40 mg dnevno i uzima se kao pojedinačna doza, uveče. Terapiju treba započeti istovremeno sa režimom ishrane i fizičkom aktivnošću. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, vrši se na gore navedeni način.

Istovremena terapija

Lek Cholipam je efikasan kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina. Između uzimanja ovih lekova potrebno je napraviti vremenski razmak, odnosno uzimati lek Cholipam ili više od 2 sata pre ili više od 4 sata posle primene sekvestranata žučnih kiselina.

Kod pacijenata koji istovremeno sa lekom Cholipam uzimaju fibrate, osim gemfibrozila (videti odeljak 4.3) ili fenofibrata, doza leka Cholipam ne sme biti veća od 10 mg dnevno. Kod pacijenata koji istovremeno sa lekom Cholipam uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem ili lekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, doza leka Cholipam ne sme da bude veća od 20 mg dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) treba pažljivo razmotriti primenu doza većih od 10 mg dnevno, a ukoliko je to neophodno, onda se lek primenjuje uz veliki oprez.

Upotreba kod starijih pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Kod dece i adolescenata (dečaci u II ili višem stadijumu prema *Tanner Stage* skali i devojčice - najmanje jednu godinu nakon prve menstruacije u uzrastu od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, uobičajena, preporučena početna doza simvastatina je 10 mg jednom dnevno, uveče. Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za smanjenje vrednosti holesterola pre uvođenja terapije simvastatinom; ovu dijetu je potrebno nastaviti i tokom terapije simvastatinom.

Preporučeni dozni opseg iznosi od 10 mg do 40 mg dnevno; maksimalna preporučena doza iznosi 40 mg dnevno. Doze bi trebalo da budu individualno prilagođene, u skladu sa pedijatrijskim preporukama za lečenje (videti odeljke 4.4 i 5.1). Prilagođavanje doze je potrebno uraditi u intervalima od 4 ili više nedelja.

Iskustva sa primenom leka Cholipam kod dece u prepubertetskom uzrastu su ograničena.

Način primene

Lek Cholipam je namenjen za oralnu upotrebu. Lek Cholipam se može primenjivati kao pojedinačna doza, uveče.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na simvastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivna oboljenja jetre ili neobjašnjivo, stalno povećanje vrednosti transaminaza u serumu
- Trudnoća i dojenje (*videti odeljak 4.6*).
- Istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4 (lekova koji povećavaju vrednosti PIK približno 5 ili više puta) (npr. itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lekovi koji sadrže kobicistat) (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).
- Istovremena primena gemfibrozila, ciklosporina ili danazola (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).
- Kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom istovremena primena lomitapida sa simvastatinom u dozama većim od 40 mg (*videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, povremeno dovodi do miopatije koja se manifestuje kao mišićni bol, osetljivost ili slabost u mišićima, udružena sa vrednostima kreatin kinaze (CK) više od deset puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (GGN). Miopatija se nekada javlja u formi rabdomiolize sa ili bez akutne renalne insuficijencije usled mioglobinurije i veoma retko može dovesti do smrtnog ishoda. Rizik od miopatije je povećan visokim stepenom inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi (npr. povećanje vrednosti simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi) što može delimično biti posledica interakcije sa lekovima koji ometaju metabolizam simvastatina i/ili interakcije sa putevima transporta (*videti odeljak 4.5*).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik od miopatije/rabdomiolize je dozno zavisian. U bazi podataka iz kliničkih studija, kojima je obuhvaćeno 41413 pacijenata lečenih simvastatinom, od čega je njih 24.747 (približno 60%) učestvovalo u studijama koje su imale medijanu perioda praćenja od 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 lekovi koji stupaju u interakciju bili su isključeni.

U kliničkom ispitivanju u kome su pacijenti sa istorijom infarkta miokarda lečeni simvastatinom u dozi od 80 mg dnevno (sa prosečnim vremenom praćenja od 6,7 godina), incidenca pojave miopatije je bila 1% u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su uzimali simvastatinu u dozi od 20 mg dnevno. Približno polovina ovih slučajeva miopatije desila se u prvoj godini terapije. Incidenca pojave miopatije u svakoj narednoj godini lečenja bila je oko 0,1%. (*videti odeljke 4.8 i 5.1*).

Rizik od pojave miopatije je veći kod pacijenata koji primaju simvastatin u dozi od 80 mg u odnosu na druge režime lečenja, zasnovane na statinima sa sličnom efikasnošću u smanjenju vrednosti LDL-holesterola. Zbog toga simvastatin u dozi od 80 mg treba primenjivati samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom, koji imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i kod kojih nije postignut terapijski odgovor primenom manjih doza, kada se očekuje da korist ovakve terapije prevazilazi mogući rizik. Kod pacijenata koji primaju simvastatin u dozi od 80 mg a neophodna je primena nekog drugog leka koji stupa u interakciju sa simvastatinom, treba uzimati manju dozu simvastatina ili primeniti neki drugi alternativni režim lečenja

zasnovan na statinima sa manjim potencijalom za stupanje u interakcije sa drugim lekovima (*videti u nastavku teksta odeljak Mere za smanjenje rizika za pojavu miopatije koju izazivaju interakcije između lekova i odeljke 4.2, 4.3 i 4.5*).

U kliničkom ispitivanju u kojem su pacijenti u velikom riziku od kardiovaskularnih bolesti lečeni simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno (medijana vremena praćenja iznosila je 3,9 godina), incidenca pojave miopatije je bila oko 0,05% za pacijente koji nisu kineskog porekla (n=7367), u poređenju sa 0,24% kod pacijenata kineskog porekla (n=5468). Iako su pacijenti kineskog porekla bili jedini predstavnici azijske populacije koji su učestvovali u ovoj studiji, ipak treba obratiti posebnu pažnju prilikom propisivanja simvastatina pacijentima azijskog porekla, a savetuje se da se sa doziranjem započne najmanjim dozama.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija OATP transportnih proteina jetre može povećati sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija se može javiti kao rezultat inhibicije lekova koji stupaju u interakciju (npr. ciklosporin) ili kod pacijenata koji su nosioci SLCO1B1 c.521T>C genotipa.

Pacijenti koji su nosioci genskog alela SLCO1B1 (c.521T>C) koji kodira manje aktivni OATP1B1 protein imaju povišenu sisemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povećan rizik od miopatije. Bez genetskog testiranja rizik od miopatije povezan sa upotrebom simvastatina u velikoj dozi od 80 mg je približno 1%. Na osnovu rezultata kliničkog istraživanja SEARCH, nosioci homozigotnog C alela (koji se nazivaju CC) tretirani sa 80 mg imaju rizik od miopatije od 15% tokom jedne godine, dok je rizik kod nosilaca heterozigotnih C alela (CT) 1,5%. Odgovarajući rizik od 0,3% je prisutan kod pacijenata koji imaju najčešći genotip (TT) (*videti odeljak 5.2*). Kad god je to moguće, potrebno je razmotriti genotipizaciju prisustva C alela kao deo procene koristi i rizika pre propisivanja doze od 80 mg simvastatina za pojedine pacijente, a propisivanje velikih doza treba izbeći kod pacijenata koji nose CC genotip. Međutim, odsustvo ovog gena nakon genotipizacije, ne isključuje mogućnost pojave miopatije.

Merenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba meriti nakon napornih fizičkih aktivnosti ili u prisustvu bilo kog mogućeg alternativnog uzroka povećanja vrednosti CK, s obzirom da je tada otežana interpretacija vrednosti. Ukoliko su vrednosti CK znatno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnog opsega), potrebno je ponoviti merenje posle 5 do 7 dana da bi se potvrdili rezultati.

Pre početka terapije

Svi pacijenti koji započinju terapiju simvastatinom, ili kod kojih je potrebno povećati dozu, treba da budu upozoreni na postojanje rizika od pojave miopatije i savetovati ih da hitno prijave svaki neobjašnjivi bol u mišićima, svaku osetljivost ili slabost u mišićima.

Treba primeniti mere opreza kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj rabdomiolize. U cilju utvrđivanja referentne početne vrednosti, koncentraciju CK-a treba odrediti pre započinjanja terapije u sledećim situacijama:

- stariji pacijenti (65 godina i stariji),
- pacijenti ženskog pola,
- oštećenje funkcije bubrega,
- nekontrolisani hipotiroidizam,
- hereditarni mišićni poremećaji u ličnoj ili porodičnoj anamnezi,
- anamnestički podaci o ranijoj pojavi mišićne toksičnosti pri upotrebi statinima ili fibrata,
- zloupotreba alkohola.

U tim situacijama potrebno je da se pažljivo odredi odnos rizika i moguće koristi terapije, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako je pacijent već imao mišićni poremećaj pri primeni fibrata ili statina, terapiju nekim drugim lekom iz ove grupe treba započeti samo uz oprez. Terapiju ne treba započinjati ukoliko su vrednosti kreatinin kinaze značajno povećane na početku terapije (više od 5 x od gornje granice normalnog opsega).

Za vreme terapije

Ukoliko dođe do pojave bolova u mišićima, slabosti ili grčeva dok je pacijent na terapiji statinima, potrebno je proveriti vrednosti CK. Ako su ove vrednosti značajno povećane ($>5 \times \text{GGN}$) u odsustvu napornih fizičkih aktivnosti, terapiju treba obustaviti. Ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu neprijatnost, čak i ako su vrednosti CK $< 5 \times \text{GGN}$, treba razmotriti mogućnost prekida terapije. Ako se iz nekog drugog razloga sumnja na miopatiju, terapiju treba obustaviti.

Prijavljeni su veoma retki slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (engl. *immune-mediated necrotizing myopathy* -IMNM), tokom ili nakon terapije nekim statinima. Imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija se klinički manifestuje perzistentnom proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koja perzistira uprkos prekidu terapije statinima (*videti odeljak 4.8*).

Ukoliko se simptomi povuku i vrednosti kreatin kinaze vrata na normalu, ponovno uvođenje statina u terapiju ili uvođenje alternativne terapije može se razmotriti u najmanjoj dozi i uz stalno pažljivo praćenje.

Veći rizik od nastanka miopatije je primećen kod pacijenata čija je doza titrirana do 80 mg (*videti odeljak 5.1*). Preporučuje se periodično praćenje vrednosti CK kako bi se uočili subklinički slučajevi miopatije. Međutim, uprkost takvom pojačanom nadzoru, mogućnost razvoja miopatije se ne može isključiti.

Terapiju simvastatinom treba privremeno obustaviti na nekoliko dana pre planiranog većeg elektivnog hirurškog zahvata ili ukoliko dođe do iznenadne pojave značajnog medicinskog ili hirurškog stanja.

Mere za smanjenje rizika od nastanka miopatije uzrokovane interakcijama sa drugim lekovima (videti takođe i odeljak 4.5)

Rizik od nastanka miopatije i rabdomiolize je značajno povećan prilikom istovremene primene simvastatina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (kao što su itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, lekovi koji sadrže kobicistat), kao i gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom. Primena ovih lekova je kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*).

Rizik od razvoja miopatije i rabdomiolize je takođe povećan prilikom istovremene primene amjodarona, amlodipina, verapamila ili diltiazema sa određenim dozama simvastatina (*videti odeljke 4.2 i 4.5*). Rizik od nastanka miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom primenom fusidinske kiseline sa statinima (*videti odeljak 4.5*). Kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ovaj rizik može biti povećan istovremenom upotrebom lomitapida sa simvastatinom.

Zbog toga, kada su u pitanju inhibitori CYP3A4, kontraindikovana je istovremena upotreba simvastatina sa itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lekovima koji sadrže kobicistat (*videti odeljke 4.3 i 4.5*). Ukoliko je terapija navedenim snažnim inhibitorima CYP3A4 (lekovima koji povećavaju vrednosti PIK za približno 5 puta ili više) neophodna, primenu simvastatina treba obustaviti (i razmotriti primenu nekog drugog alternativnog statina) dok se terapija tim lekom ne završi. Takođe je potrebno veoma oprezno kombinovati simvastatin sa drugim, slabijim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom i diltiazemom (*videti odeljke 4.2 i 4.5*). Uzimanje soka od grejpfruta treba izbegavati za vreme terapije simvastatinom.

Primena simvastatina u kombinaciji sa gemfibrozilom je kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*). Zbog povećanog rizika za pojavu miopatije i rabdomiolize, dnevna doza simvastatina ne sme da bude veća od 10 mg kod pacijenata koji uzimaju simvastatin zajedno sa drugim fibratima osim fenofibrata (*videti odeljke 4.2 i 4.5*). U slučaju da se fenofibrat propisuje zajedno sa simvastatinom treba imati u vidu da i jedan i drugi lek mogu da izazovu miopatiju kada se daju u monoterapiji.

Simvastatin se ne sme uzimati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili 7 dana nakon prestanka primene terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je neophodna sistemska primena fusidinske kiseline, za vreme njenog trajanja treba prekinuti primenu simvastatina. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (neki sa smrtnim ishodom) kod pacijenata na kombinovanoj terapiji ovim lekovima (*videti odeljak 4.5*). Pacijente treba savetovati da odmah potraže savet lekara u slučaju pojave simptoma poput slabosti

mišića, bola ili osetljivosti. Terapiju statinima treba započeti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim slučajevima, gde je neophodna produžena sistemska primena fusidinske kiseline, npr. kod lečenja teških infekcija, istovremenu primenu simvastatina i fusidinske kiseline treba razmatrati od slučaja do slučaja pod strogim medicinskim nadzorom.

Kombinovanu primenu simvastatina u dozi većoj od 20 mg dnevno sa amjodaronom, amlodipinom, verapamilom ili diltiazemom treba izbegavati. Kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom istovremenu primenu simvastatina u dozi većoj od 40 mg dnevno sa lomitapidom mora se izbegavati (*videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5*).

Pacijenti koji, istovremeno sa simvastatinom, uzimaju druge lekove za koje se zna da umereno inhibiraju CYP3A4, a posebno ukoliko uzimaju veće doze simvastatina, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije. Pri istovremenoj primeni simvastatina sa umerenim inhibitorima CYP3A4 (lekovi koji povećavaju vrednosti PIK približno 2 do 5 puta), može biti neophodno prilagođavanje doze simvastatina. Za određene umerene CYP3A4 inhibitore, kao što je npr. diltiazem, preporučena maksimalna doza simvastatina je 20 mg (*videti odeljak 4.2*).

Simvastatin je supstrat efluksnog transportnog proteina rezistencije raka dojke na lekove (engl. *Breast Cancer Resistant Protein* (BCRP)). Istovremena primena lekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir ili grazoprevir) može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanja rizika za nastanak miopatije; zbog toga treba razmotriti prilagođavanje doze simvastatina u zavisnosti od propisane doze lekova koji inhibiraju BCRP. Istovremena primena elbasvira ili grazoprevira sa simvastatinom nije ispitivana; međutim, **doza simvastatina kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji sadrže elbasvir i grazoprevir ne sme biti veća od 20 mg dnevno** (*videti odeljak 4.5*).

Primećeni su retki slučajevi pojave miopatije/rabdomiolize pri istovremenoj primeni inhibitora HMG-CoA reduktaze sa dozama niacina (nikotinske kiseline) pri dozama koje utiču na promene vrednosti lipida (≥ 1 g/dnevno), pri čemu svaki od njih može izazvati miopatiju kada se primenjuje u monoterapiji.

U kliničkom ispitivanju (medijana vremena praćenja iznosila je 3,9 godina) koje je uključivalo pacijente sa povećanim rizikom od pojave kardiovaskularnih bolesti sa dobro kontrolisanim vrednostima LDL-C, holesterola sa simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno sa ezetimibom u dozi od 10 mg, ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih rezultata kada su se dodavale hipolipemičke doze niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju vrednosti lipida (≥ 1 g dnevno). Zbog toga, lekari koji razmatraju primenu kombinovane terapije simvastatinom sa dozama niacina (nikotinske kiseline) u dozama koje smanjuju vrednosti lipida (≥ 1 g dnevno) ili sa proizvodima koji sadrže niacin, treba pažljivo da procene moguće koristi i rizike takve terapije i da pažljivo prate pacijenta na svaki znak i simptom bola u mišićima, osetljivosti ili slabosti mišića, a naročito tokom početnih meseci terapije i kada se vrši povećanje doze bilo kog od ovih lekova.

Dodatno, u ovom istraživanju, incidenca pojave miopatije je bila oko 0,24% kod pacijenta kineskog porekla koji su koristili simvastatin u dozi od 40 mg ili kombinaciju ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg u poređenju sa incidencom od 1,24% kod pacijenata kineskog porekla koji su zajedno sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili kombinacijom ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg koristili i kombinaciju nikotinska kiselina sa modifikovanim oslobađanjem/laropirant u dozi od 2000 mg /40 mg. Iako su pacijenti kineskog porekla jedini predstavnici azijske populacije koji su učestvovali u ovoj studiji, a s obzirom na veću incidencu pojave miopatije kod pacijenata kineskog porekla u odnosu na druge pacijente, istovremena primena simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju vrednosti lipida (≥ 1 g dnevno) se ne preporučuje kod pacijenata azijskog porekla.

Acipimoks je strukturno sličan niacinu. Iako acipimoks nije ispitivan, rizik za mišićne toksične efekte može biti sličan efektu niacina.

Daptomicin

Pri istovremenoj primeni 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 leka mogu uzrokovati miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se primenjuju pojedinačno. Kod pacijenata koji primaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primene simvastatina, osim ako je korist od istovremene primene veća od rizika. Pogledajte informacije o leku za daptomicin kako biste dobili dodatne informacije o ovoj potencijalnoj interakciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom), kao i za dodatna uputstva vezana za praćenje pacijenta (*videti odeljak 4.5*).

Mijastenija gravis i očna mijastenija

U nekoliko slučajeva je prijavljeno da statini izazivaju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili očnu mijasteniju (*videti odeljak 4.8*). Upotrebu leka Cholibam treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili neki drugi statin (ponovo) primenjen.

Efekti na jetru

Kod nekoliko odraslih pacijenata koji su dobijali simvastatin u kliničkim studijama došlo je do perzistentnog povećanja vrednosti transaminaza u serumu (na vrednosti veće od 3 puta od GGN). Nakon ukidanja ili privremenog obustavljanja terapije simvastatinom kod ovih pacijenata je došlo do laganog smanjenja vrednosti transaminaza na vrednosti pre terapije.

Preporučuje se da se testovi funkcije jetre sprovedu pre započinjanja terapije, a zatim uvek kada je to klinički opravdano. Pacijente kod kojih je doza povećana do 80 mg dnevno treba dodatno testirati pre povećanja doze, 3 meseca nakon što je doza povećana do 80 mg a zatim periodično (npr. svakih šest meseci) tokom prve godine terapije. Treba obratiti posebnu pažnju na pacijente kod kojih dođe do povećanja vrednosti transaminaza u serumu i kod ovih pacijenata pretrage treba odmah ponoviti, a zatim ih češće ponavljati. Uzimanje simvastatina treba obustaviti ukoliko se pokaže da vrednosti transaminaza rastu, a pogotovo ako njihove vrednosti budu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti i ukoliko su trajne. Treba imati u vidu da ALT može poticati iz mišića i zbog toga, povećanje vrednosti ALT sa vrednostima CK može da ukazuje na prisustvo miopatije (*videti gore u tekstu odeljak Miopatija/rabdomioliza*).

U postmarketinškom periodu nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su retki slučajevi insuficijencije jetre sa 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 simvastatinom ne sme ponovo da se započinje.

Simvastatin primenjivati uz oprez kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola.

Simvastatin, kao i drugi hipolipemijski lekovi, može da dovede do umerenog povećanja vrednosti transaminaza u serumu (manje od 3 puta od GGN). Do ovih promena dolazi brzo posle početka terapije simvastatinom, promene su često prolazne, nisu praćene nikakvim simptomima i nije potrebno zbog njih obustaviti terapiju.

Diabetes melitus

Neki dokazi ukazuju na to da statini, kao grupa lekova, dovode do povećanja vrednosti glukoze u krvi kod nekih pacijenata koji imaju povećani rizik za pojavu dijabetesa u budućnosti, mogu da dovedu do pojave hiperglikemije koja podrazumeva primenu antidijabetske terapije. Međutim, ovaj rizik je manji od koristi koju pruža smanjenje rizika za pojavu vaskularnih problema kod terapije statinima i zbog toga ne treba da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente koji imaju ovaj rizik (vrednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijskim testovima, a na osnovu nacionalnih smernica.

Intersticijalna bolest pluća

Kod primene nekih statina, uključujući simvastatin, prijavljeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji (*videti odeljak 4.8*). Manifestacije ove bolesti mogu da uključuju dispneu, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (zamor, gubitak telesne mase i groznicu-povišena telesna temperatura). Ukoliko se sumnja da je pacijent dobio intersticijalnu bolest pluća treba prekinuti terapiju statinima.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost simvastatina kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (dečaci u II ili većem stadijumu prema *Tanner*-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije) su procenjivane u kontrolisanoj kliničkoj studiji. 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 otkriven efekat mehanizma delovanja na rast ili seksualno sazrevanje kod adolescenata oba pola, niti bilo kakav efekat na dužinu menstrualnog ciklusa kod devojčica (*videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.1*). Ženske osobe adolescentskog uzrasta bi trebalo posavetovati da koriste odgovarajuće kontraceptivne metode u toku trajanja terapije simvastatinom (*videti odeljke 4.3 i 4.6*). Kod pacijenata uzrasta < 18 godina, efikasnost i bezbednost nisu proučavane za periode terapije koji su trajali > 48 nedelja a dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrevanje su nepoznati. Simvastatin nije proučavan kod pacijenata mlađih od 10 godina, kao ni kod dece u prepubertetskoj dobi ni kod devojčica u periodu pre prve menstruacije.

Pomoćne supstance

Lek Cholipam sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Višestruki mehanizmi mogu doprineti potencijalnim interakcijama sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Lekovi ili biljni preparati koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili puteve transporta (npr. OATP1B) mogu povećati koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi i tako mogu dovesti do povećanja rizika od miopatije/rabdomiolize.

Proverite informacije o propisivanju svih lekova koje istovremeno koristite da biste dobili dodatne informacije o potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili potencijalnim izmenama enzima ili transportera i mogućim prilagođavanjima doze i režima doziranja.

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih pacijenata.

Farmakodinamske interakcije

Interakcije sa lekovima za smanjenje vrednosti lipida koji mogu da izazovu miopatiju kada se uzimaju samostalno

Rizik od miopatije uključujući i rabdomiolizu, povećava se u slučaju istovremene primene fibrata. Osim toga postoji farmakokinetička interakcija sa gemfibrozilom čiji rezultat je povećanje koncentracija simvastatina u plazmi (*videti Farmakokinetičke interakcije i odeljke 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 leka pojedinačno. Za druge fibrate ne postoje odgovarajući podaci o farmakovigilanci niti farmakokinetički podaci. Retki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani sa istovremenom primenom simvastatina i doza niacina koje modifikuju vrednosti lipida (≥ 1 g dnevno) (*videti odeljak 4.4*).

Farmakokinetičke interakcije

Preporuke u vezi interakcija sa lekovima su objedinjene u sledećoj tabeli (*detalji se nalaze u tekstu ispod, takođe videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4*).

Interakcije lekova povezane sa povećanim rizikom od miopatije/rabdomiolize	
Lekovi koji stupaju u interakciju	Preporuke za propisivanje
<i>Snažni inhibitori CYP3A4, npr:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol	Kontraindikovana kombinacija sa simvastatinom

Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Ne sme se prekoračiti doza od 10 mg simvastatina dnevno
Fusidinska kiselina	Ne preporučuje se istovremena primena sa simvastatinom
Niacin (nikotinska kiselina) (≥ 1 g/dnevno)	Ne preporučuje se primena sa simvastatinom, kod pacijenata azijskog porekla
Amjodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ne sme se prekoračiti doza od 20 mg simvastatina dnevno.
Lomitapid	Kod pacijenata sa HoFH, ne sme se prekoračiti doza od 40 mg simvastatina dnevno
Daptomicin	Potrebno je razmotriti privremeni prekid primene simvastatina kod pacijenata koji uzimaju daptomicin, osim ako su benefiti od istovremene primene veći od rizika (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Tikagrelor	Ne preporučuju se doze simvastatina veće od 40 mg na dan.
Sok od grejpfruta	Izbegavati sok od grejpfruta tokom terapije simvastatinom

Efekti drugih lekova na simvastatin

Interakcije koje uključuju CYP3A4 inhibitore

Simvastatin je supstrat za citohrom P450 3A4. Snažni inhibitori citohroma P450 3A4 povećavaju rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize 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 medicinski proizvodi koji sadrže kobicistat. Istovremena primena sa itraconazolom imala je za posledicu povećanu izloženost simvastatinskoj kiselini (aktivni beta-hidroksi-kiseli metabolit). Telitromicin je izazvao 11 puta veće povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini.

Istovremena primena simvastatina sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lekovima koji sadrže kobicistat kontraindikovano kao i sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (videti odeljak 4.3). Ukoliko je pacijentu neophodno dati snažan inhibitor CYP3A4 (lekove koji povećavaju PIK otprilike 5 puta ili više), terapija simvastatinom mora se privremeno obustaviti (razmotriti primenu alternativnog statina) dok pacijent uzima ove lekove. Treba biti pažljiv prilikom

istovremene primene simvastatina sa nekim manje snažnim inhibitorima CYP3A4 kao što su flukonazol, verapamil, diltiazem (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zabeleženi su retki slučajevi rabdomiolize povezane sa istovremenom primenom simvastatina i flukonazola (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin

Rizik od miopatije/rabdomiolize raste prilikom istovremene primene ciklosporina sa simvastatinom, stoga je istovremena primena sa ciklosporinom kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4). Iako mehanizam ove pojave nije potpuno jasan, dokazano je da ciklosporin povećava površinu ispod krive (PIK) vrednost inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pretpostavlja se da ciklosporin povećava PIK simvastatinske kiseline zahvaljujući, delimično, inhibiciji CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize povećan je pri istovremenoj primeni danazola sa simvastatinom, zbog toga je istovremena upotreba sa danazolom kontraindikovana (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil povećava vrednost PIK simvastatinske kiseline 1,9 puta, verovatno usled inhibicije glukuronidacije i/ili OATP1B1 (videti odeljke 4.3 i 4.4). Istovremena primena sa gemfibrozilom je kontraindikovana.

Fusidinska kiselina

Rizik od pojave miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može se povećati tokom istovremenog sistemskog uzimanja fusidinske kiseline sa statinima. Još nije poznat mehanizam ove interakcije (da li je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili je i jedna i druga). Kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju lekova, zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom). Istovremena primena ove kombinacije može da dovede do povećanja koncentracije oba leka u plazmi.

Ukoliko je terapija sistemskom fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju simvastatinom treba obustaviti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. **Takođe videti odeljak 4.4.**

Amjodaron

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize raste prilikom istovremene primene amjodaronu sa simvastatinom (videti odeljak 4.4). U kliničkom ispitivanju, miopatija je zabeležena kod 6% pacijenata koji su primali simvastatin u dozi od 80 mg istovremeno sa amjodaronom.

Zbog toga, kod pacijenata koji istovremeno primaju amjodaron, doza simvastatina ne sme da bude veća od 20 mg dnevno.

Blokatori kalcijumskih kanala

- *Verapamil*

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize se povećava istovremenom primenom verapamila sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili 80 mg (videti odeljak 4.4). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, istovremena primena sa verapamilom je za posledicu imala 2,3 puta veću izloženost simvastatinskoj kiselini, verovatno delimično i zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno primaju verapamil.

- *Diltiazem*

Rizik za pojavu miopatije i rabdomiolize raste prilikom istovremene primene diltiazema sa simvastatinom u dozi od 80 mg (videti odeljak 4.4). Prema rezultatima farmakokinetičke studije pokazalo se da istovremena primena diltiazema povećava izloženost simvastatinskoj kiselini 2,7 puta, što je najverovatnije posledica inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod pacijenata koji istovremeno dobijaju i diltiazem.

- *Amlodipin*

Pacijenti koji istovremeno primaju amlodipin i simvastatin imaju povećan rizik za pojavu miopatije.

Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istovremena primena amlodipina, povećava izloženost simvastatinskoj kiselini 1,6 puta. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno primaju amlodipin.

Lomitapid

Rizik od miopatije i rabdomiolize može biti povećan kod istovremene primene lomitapida sa simvastatinom (videti odeljke 4.3 i 4.4). Iz tog razloga, kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, doza simvastatina ne sme biti veća od 40 mg dnevno prilikom istovremene primene ovog leka sa lomitapidom.

Umereni inhibitori CYP3A4

Pacijenti koji, istovremeno sa simvastatinom, uzimaju lekove za koje se zna da poseduju umereni inhibicioni efekat na CYP3A4, a posebno ako uzimaju simvastatin u većim dozama, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije (videti odeljak 4.4).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1

Simvastatinska kiselina je supstrat transportnog proteina OATP1B1. Istovremena primena lekova koji su inhibitori transportnog proteina OATP1B1 mogu dovesti do povećanih koncentracija simvastatinske kiseline u plazmi i može povećati rizik od miopatije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Inhibitori proteina rezistencije raka dojke na lekove (engl. Breast Cancer Resistant Protein (BCRP))

Istovremena primena lekova koji inhibiraju BCRP, uključujući lekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, mogu da dovedu do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i mogu povećati rizik od miopatije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Niacin (nikotinska kiselina)

Pri istovremenoj primeni simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje utiču na promenu vrednosti lipida (≥ 1 g/dan) prijavljeni su retki slučajevi miopatije/rabdomiolize. Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istovremena primena pojedinačne doze od 2 g nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem i simvastatina u dozi od 20 mg je imala je za posledicu umereno povećanje vrednosti PIK-a simvastatina i simvastatinske kiseline i vrednost C_{max} koncentracija simvastatinske kiseline u plazmi.

Tikagrelor

Istovremena primena tikagrelora i simvastatina povećala je vrednosti C_{max} i PIK simvastatina za 81% odnosno 56%, kao i vrednosti C_{max} i PIK simvastatinske kiseline za 64% odnosno 52%, uz nekoliko pojedinačnih povećanja za 2 do 3 puta. Istovremena primena tikagrelora sa dozama simvastatina koje su veće od 40mg na dan mogla bi izazvati neželjena dejstva simvastatina i zbog toga ih treba proceniti u zavisnosti od potencijalne koristi. Simvastatin nije uticao na koncentraciju tikagrelora u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primena tikagrelora sa dozama simvastatina većim 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 je za posledicu imalo 7 puta veću izloženosti simvastatinskoj kiselini. Unošenje 240 mL soka od grejpfruta ujutru i simvastatina uveče je takođe za posledicu imalo 1,9 puta veću izloženost. Zbog toga je potrebno izbegavati uzimanje soka od grejpfruta tokom terapije simvastatinom.

Kolhicin

Tokom istovremene primene kolhicina i simvastatina kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom zabeleženi 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 kod istovremene primene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina (videti odeljak 4.4).

Rifampicin

Budući da je rifampicin snažan induktor citohrom P450 3A4 enzima, kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji rifampicinom (npr. prilikom lečenja tuberkuloze) može doći do gubitka efikasnosti simvastatina. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju sprovedenom na zdravim dobrovoljcima, vrednosti površina ispod krive (PIK) koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi smanjena je za 93% tokom istovremenog uzimanja rifampicina.

Efekat simvastatina na farmakokinetiku ostalih lekova

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

Oralni antikoagulansi

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Simvastatin je kontraindikovano tokom trudnoće (*videti odeljak 4.3*).

Bezbedna primena u trudnoći nije utvrđena. Na trudnim ženama nisu sprovedena kontrolisana klinička istraživanja sa simvastatinom. Zapaženi su retki slučajevi kongenitalnih anomalija usled intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Međutim, u jednoj analizi oko 200 prospektivno praćenih trudnoća izloženih simvastatinu 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 veće povećanje kongenitalnih anomalija u odnosu na opštu incidencu.

Iako ne postoje dokazi da se učestalost pojave kongenitalnih anomalija kod potomaka pacijentkinja koje su bile na terapiji simvastatinom ili neki drugi srodni inhibitorom HMG-CoA reduktaze, razlikovala od učestalosti u opštoj populaciji, terapija majki simvastatinom tokom trudnoće 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. Iz tih razloga simvastatin se ne sme primenjivati kod trudnica, kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili sumnjaju da su trudne. Terapija simvastatinom mora se obustaviti tokom trudnoće ili dok se ne dokaže da žena nije trudna (*videti odeljke 4.3 i 5.3*).

Dojenje

Nije poznato da li se simvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. S obzirom na to da se mnogi lekovi izlučuju u majčino mleko i zbog potencijalno teških neželenih dejstava, žene koje uzimaju lek Cholibam ne smeju dojiti svoju decu. (*videti odeljak 4.3*).

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kliničkih studija o uticaju simvastatina na plodnost kod ljudi. Simvastatin nije uticao na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (*videti odeljak 5.3*).

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

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

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva, koja su opisana u toku kliničkih studija i/ili postmarketinške upotrebe leka, klasifikovana su na osnovu procene učestalosti pojavljivanja u velikim, dugoročnim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, uključujući HPS i 4S, na 20536, odnosno 4444 pacijenta (*videti odeljak 5.1*). U HPS studiji su zabeležena samo ozbiljna neželjena dejstva, kao i mialgija, povećanje vrednosti transaminaza u serumu i CK. Sva neželjena dejstva koja su zabeležena u 4S studiji prikazana su u daljem tekstu. Događaji povezani sa simvastatinom čija je stopa učestalosti bila manja ili slična kao kod placeba i ako je bilo sličnih spontano prijavljenih događaja okarakterisani su kao „retki“.

U HPS studiji (*videti odeljak 5.1*) koja je uključivala 20536 pacijenata od kojih je 10269 dobijalo 40 mg simvastatina dnevno, odnosno 10267 placebo, pri čemu su bezbednosni profili bili uporedivi između pacijenata koji su uzimali 40 mg simvastatina i pacijenata koji su dobijali placebo u toku 5 godina ispitivanja u proseku. Procenti pacijenata kod kojih je prekinuta terapija usled pojave neželjenih dejstava su uporedivi (4,8% kod pacijenata lečenih sa 40 mg simvastatina u poređenju sa 5,1% pacijenata kod kojih je primenjen placebo). Incidenca miopatije je < 0,1% kod pacijenata lečenih sa 40 mg simvastatina. Povećane vrednosti transaminaze (>3 x veće od gornje granice normalnih vrednosti potvrđene ponovljenim testiranjem) javile su se kod 0,21% (n=21) pacijenata lečenih sa 40 mg simvastatina u poređenju sa 0,09% (n=9) pacijenata kod kojih je primenjen placebo.

Učestalost neželjenih reakcija je rangirana na sledeći način: veoma česte (>1/10), česte ($\geq 1/100$, <1/10), povremene ($\geq 1/1000$, <1/100), retke ($\geq 1/10000$, <1/1000), veoma retke (<1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: anemija

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: anafilaksa

Psihijatrijski poremećaji

Veoma retko: nesanica

Nepoznata učestalost: depresija

Poremećaji nervnog sistema

Retko: glavobolja, parestezija, vrtoglavica, periferna neuropatija

Veoma retko: poremećaj pamćenja

Nepoznato: mijastenija gravis

Poremećaji oka

Retko: zamagljen vid, oštećenje vida

Nepoznato: mijastenija oka

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Nepoznata učestalost: intersticijalna bolest pluća (*videti odeljak 4.4*)

Gastrointestinalni poremećaji

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

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: hepatitis/žutica

Veoma retko: insuficijencija jetre sa ili bez smrtnog ishoda

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: ospa, svrab, alopecija

Veoma retko: izbijanje lihenoidnih kožnih promena uzrokovanih lekom

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retko: miopatija *(uključujući miozitis), rabdomioliza sa ili bez akutne bubrežne insuficijencije (*videti odeljak 4.4*), mialgija, grčevi mišića.

* U kliničkom ispitivanju, pojava miopatije obično je zabeležena kod pacijenata lečenih simvastatinom u dozi od 80 mg dnevno u odnosu na pacijente lečene dozama 20 mg dnevno (1,0% u odnosu na 0,02% respektivno) (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Veoma retko: ruptura mišića

Nepoznate učestalosti: tendinopatija, koja je u nekim slučajevima bila komplikovana zbog ruptura; imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM)**

** Prijavljeni su veoma retki slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM), autoimunske miopatije tokom i nakon terapije nekim statinima. IMNM se klinički karakteriše: perzistentnom proksimalnom slabošću mišića i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koja je prisutna i nakon prestanka terapije statinom; biopsija mišića pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajnog zapaljenja; poboljšanje nakon primene imunosupresivnih agenasa (*videti odeljak 4.4*).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: ginekomastija

Nepoznata učestalost: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Retko: astenija

Sindrom preosetljivosti je opisan retko i obuhvatao je nešto od navedenog: angioedem, sindrom sličan lupusu, reumatsku polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, povećanu sedimentaciju eritrocita, artritis i artralgiju, urtikariju, fotosenzitivnost, groznicu (povišenu telesnu temperaturu), crvenilo, dispneu i opštu slabost.

Laboratorijska ispitivanja

Retka: povećane vrednosti koncentracija transaminaza u serumu (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, γ -glutamil transpeptidaza) (*videti odeljak 4.4 – Efekti na jetru*), povećane vrednosti alkalne fosfataze; povećanje koncentracije CK u serumu (*videti odeljak 4.4*).

Tokom primene statina, uključujući simvastatin, zabeleženi su slučajevi povećanih vrednosti HbA1c i vrednosti glukoze u serumu natašte.

U postmarketinškom periodu prijavljeni su retki slučajevi kognitivnog oštećenja (npr. gubitak pamćenja, zaboravnost, amnezija, poremećaj pamćenja, stanje konfuzije) koji su bili povezani sa primenom 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 (medijana vremena od 3 nedelje).

Kod upotrebe nekih statina zabeležene su sledeće dodatne neželjene reakcije:

- poremećaji spavanja, uključujući noćne more,
- seksualna disfunkcija,
- diabetes mellitus: Učestalost ove pojave zavisi od toga da li ima ili nema prisustva faktora rizika (vrednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Pedijatrijska populacija

U studiji koja je trajala 48 nedelja, a uključivala je decu i adolescente uzrasta od 10 do 17 godina (dečaci u II ili većem stadijumu prema *Tanner*-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (n = 175), profili bezbednosti i podnošljivosti grupe koja je primala simvastatin su uopšteno bili slični profilima grupe koja je primala placebo. Dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrevanje su nepoznati. Nije dostupno dovoljno podataka nakon godinu dana terapije (*videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1*).

Prijavljivanje neželenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do danas, prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja; maksimalna primenjena doza je iznosila 3,6 g. Svi pacijenti su se oporavili bez posledica. Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja. Treba primeniti simptomatske i suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji smanjuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC kod: C10AA01

Mehanizam dejstva

Nakon oralne primene, simvastatin, koji predstavlja neaktivni lakton, hidrolizom u jetri pretvara se u aktivnu beta-hidroksi kiselinu koja poseduje snažnu aktivnost za inhibiciju HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi-3 metilglutaril CoA reduktaze). Ovaj enzim je katalizator konverzije HMG-CoA u mevalonat, koji usporava biosintezu holesterola u ranoj fazi.

Dokazano je da simvastatin smanjuje normalnu i povećanu koncentraciju LDL-holesterola. LDL-holesterol se stvara od lipoproteina vrlo male gustine (engl. *very-low-density protein*, VLDL) i katabolišu ga uglavnom receptori koji imaju veliki afinitet za LDL. Mehanizam dejstva simvastatina na smanjenje koncentracije LDL može da obuhvata kako smanjenje 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 simvastatinom. Osim toga, simvastatin umereno povećava koncentraciju HDL-C i redukuje koncentraciju TG u plazmi. Kao rezultat ovih promena smanjuje se odnos ukupnog holesterola prema HDL-C i odnos LDL i HDL holesterola.

Klinička efikasnost i bezbednost

Visok rizik za pojavu koronarne bolesti srca (engl. *Coronary Heart Disease, CHD*) ili već postojeća koronarna bolest srca

U HPS studiji (engl. *Heart Protection Study*) - ispitivan je efekat terapije simvastatinom kod 20536 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 10269 pacijenata je dobijalo simvastatin u dozi od 40 mg dnevno i još 10267 pacijenata dobijalo je placebo tokom perioda prosečno 5 godina. Na početku ispitivanja 6793 pacijenta (33%) imalo je koncentraciju LDL-C ispod 116 mg/dL; 5063 pacijenata (25%) imalo je koncentraciju između 116 i 135 mg/dL i 8680 pacijenata (42%) imalo je vrednosti veće od 135 mg/dL.

Terapija simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno u poređenju sa placeboom značajno je smanjila rizik od mortaliteta svih uzroka (1328 [12.9%] u grupi lečenoj simvastatinom u odnosu na 1507 [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 nevascularnog mortaliteta nije dostiglo statistički značajan nivo. Simvastatin 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% ($p<0,0001$). Simvastatin 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% ($p=0,006$). Simvastatin 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, simvastatin je smanjio rizik za nastanak makrovaskularnih komplikacija, uključujući i 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 vreme uključenja u studiju.

U Skandinavskoj studiji preživljavanja sa simvastatinom (engl. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*, 4S), efekat terapije simvastatinom na ukupni mortalitet procenjivan je kod 4444 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i početnim vrednostima ukupnog holesterola između 212 i 309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). U ovom multicentričnom, randomizovanom dvostruko slepom placebo kontrolisanom ispitivanju pacijenti sa anginom pectoris ili prethodnim infarktom miokarda a koji su uz dijetu i standardnu negu, uzimali simvastatin u dozi od 20 do 40 mg dnevno ($n=2221$) ili placeboom ($n=2223$), u trajanju od 5,4 godine (srednje vreme). 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%). Simvastatin je takođe smanjio rizik za pojavu velikih koronarnih događaja (smrt od koronarne bolesti srca plus nefatalni, „tihi“ infarkt miokarda potvrđen u bolnici) za 34%. Osim toga simvastatin je značajno smanjio rizik za pojavu cerebrovaskularnih događaja sa ili bez smrtnog ishoda (moždani udar i tranzitorni ishemijski atak) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između dve ispitivane grupe u odnosu na mortalitet koji nije kardiovaskularnog porekla.

U SEARCH studiji (engl. *The Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocystein*) procenjivan je efekat terapije simvastatina u dozi od 80 mg u poređenju sa dozom od 20 mg (srednje vreme praćenja 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (veliki vaskularni događaji definišu se kao koronarna bolest srca sa smrtnim ishodom, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, koronarna revaskularizacija, bez smrtnog ishoda ili moždani udar sa smrtnim ishodom, ili periferna revaskularizacija) kod 12064 pacijenta sa infarktom miokarda u anamnezi. Nije bilo značajne razlike u incidenci velikih vaskularnih događaja između dve grupe; simvastatin u dozi od 20 mg ($n=1553$; 25,7%) u poređenju sa simvastatinom u dozi od 80 mg ($n=1447$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u vrednostima LDL-C između dve grupe tokom cele studije bila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Profil bezbednosti primene leka bio je sličan između dve ispitivane grupe, osim što je incidenca miopatije bila oko 1,0% kod pacijenata koji su dobijali simvastatin u dozi od 80 mg u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su primali lek u dozi od 20 mg. Oko polovina 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 bezbednost i efikasnost simvastatina u dozama od 10, 20, 40 i 80 mg dnevno kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, prosečno smanjenje koncentracije LDL-C iznosilo je 30, 38, 41, odnosno 47%. U studijama na pacijentima sa kombinovanom (mešovitom) hiperlipidemijom koji su dobijali simvastatin u dozi od 40 i 80 mg, prosečno smanjenje vrednosti triglicerida iznosilo je 28%, odnosno 33% (placebo 2%), a prosečno povećanje vrednosti HDL-C iznosilo je 13%, odnosno 16% (placebo 3%).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, 175 pacijenata (99 dečaka u II ili većem stadijumu prema Tanner-ovoj skali i 76 devojčica makar jednu godinu nakon prve menstruacije) uzrasta od 10 do 17 godina (prosečna starost 14,1 godina) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (heFH) je randomizovano na simvastatin ili placebo u periodu od 24 nedelje (osnovna studija). Za uključivanje u studiju zahtevan je LDL-C početne vrednosti između 160 i 400 mg/dL i najmanje jedan roditelj sa LDL-C vrednostima > 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 posle toga. U produžetku koji je trajao 24 nedelje, 144 pacijenta izabrana da nastave sa terapijom su primala simvastatin 40 mg ili placebo.

Simvastatin je značajno smanjio vrednosti 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 vrednost LDL-C iznosila je 124,9 mg/dL (opseg: 64,0-289,0 mg/dL) u grupi koja je uzimala simvastatin 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 se povećavale od 10, 20 do 40 mg dnevno, u intervalima od 8 nedelja), simvastatin je smanjio srednju vrednost LDL-holesterola za 36,8 % (placebo: 1,1 % povećanje u odnosu na početnu vrednost), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), i srednju vrednost triglicerida za 7,9 % (placebo: 3,2 %) i doveo do povećanja srednje vrednosti HDL-holesterola za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dugoročna korist upotrebe simvastatina na kardiovaskularne događaje kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom nije utvrđena.

Bezbednost i efikasnost doza iznad 40 mg dnevno nije ispitivana kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Dugoročna efikasnost terapije simvastatinom u detinjstvu na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu nije utvrđena.

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 procenjivani kod odraslih pacijenata. Farmakokinetički podaci kod dece i adolescenata nisu dostupni.

Resorpcija

Simvastatin se dobro resorbuje kod ljudi i pri prvom prolazu kroz jetru dolazi do intenzivne ekstrakcije. Metabolizam u jetri zavisi od protoka krvi kroz jetru. Jetra je primarno mesto delovanja aktivnog oblika leka. Posle oralnog doziranja, manje od 5% unete doze leka 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 leka ne utiče na resorpciju.

Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza simvastatina pokazala je da posle uzimanja višestrukih doza ne dolazi do akumulacije leka.

Distribucija

Vezivanje simvastatina i njegovih aktivnih metabolita za proteine plazme veće je od 95%.

Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (*videti odeljke 4.3 i 4.4*). Glavni metaboliti simvastatina prisutni u plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri dodatna aktivna metabolita. Nakon oralne primene radioaktivnog simvastatina kod ljudi, 13% je eliminisano urinom i 60% fecesom u roku od 96 sati. Količina leka nađena u fecesu

predstavlja resorbovan ekvivalent leka izlučen u žuči, kao i neresorbovani lek. Nakon primene intravenske injekcije metabolita beta-hidroksi kiseline, prosečno poluvreme eliminacije iznosilo je 1,9 sati. U proseku je samo 0,3% doze koja je primenjena intravenskim putem izlučeno putem urina u obliku inhibitora. Simvastatinska kiselina se aktivno preuzima u hepatocite preko transportnog proteina OATP1B1. Simvastatin je supstrat za efluksni transporter BCRP.

Posebne populacije

SLCO1B1 polimorfizam

Nosioци SLCO1B1 gena, alela c.521T>C, imaju smanjenu aktivnost OATP1B1 transportnog proteina. Srednja izloženost (PIK) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini je 120% kod heterozigotnih nosilaca (CT) i 221% kod homozigotnih nosilaca (CC) u poređenju sa pacijentima nosiocima najčešćeg genotipa (TT). U evropskoj populaciji C alel ima frekvencu od 18%. Kod pacijenata sa SLCO1B1 polimorfizmom, postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (videti odeljak 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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, osim onih koji se mogu očekivati zbog farmakološkog mehanizma delovanja. Nakon primene maksimalno podnošljive doze simvastatina kod pacova i kunića nije došlo do pojave malformacija fetusa i nije bilo efekta na plodnost, reproduktivnu funkciju kao ni na neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Cholipam, 10 mg, film tableta:

Jezgro tablete:

laktoza, bezvodna;
skrob, preželatinizovan;
celuloza, mikrokristalna;
talk;
magnezijum stearat;
butilhidroksianizol.

Film (obloga) tablete:

hidroksipropilceluloza;
hipromeloza;
titan dioksid (E-171);
talk.

Cholipam, 20 mg, film tableta:

Jezgro tablete:

laktoza, bezvodna;
skrob, preželatinizovan;
celuloza, mikrokristalna;
talk;
magnezijum stearat;
butilhidroksianizol.

Film (obloga) tablete:

hidroksipropilceluloza;

hipromeloza;
titan dioksid (E-171);
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Cholipam, 10 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC-PVdC beli blister sa po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Cholipam, 20 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC-PVdC beli blister sa po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Cholipam, 10 mg, film tableta (3 x 10): 002608657 2024

Cholipam, 20 mg, film tableta (3 x 10): 002608678 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Cholipam, 10 mg, film tableta (3 x 10): 04.09.2013.

Cholipam, 20 mg, film tableta (3 x 10): 04.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Cholipam, 10 mg, film tableta (3 x 10): 04.06.2025.

Cholipam, 20 mg, film tableta (3 x 10): 04.06.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2025.