

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZOCOR 10 mg
ZOCOR 20 mg
ZOCOR 40 mg
ZOCOR 80 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZOCOR 10 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg simvastatínu.
ZOCOR 20 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg simvastatínu.
ZOCOR 40 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg simvastatínu.
ZOCOR 80 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg simvastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom

ZOCOR 10 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 70,7 mg monohydrátu laktózy.
ZOCOR 20 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 141,5 mg monohydrátu laktózy.
ZOCOR 40 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 283,0 mg monohydrátu laktózy.
ZOCOR 80 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 565,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

ZOCOR 10 mg: svetlobroskyňovo sfarbená oválna filmom obalená tableta, na jednej strane s označením „MSD 735“, obsahujúca 10 mg simvastatínu.
ZOCOR 20 mg: žltohnedá oválna filmom obalená tableta, na jednej strane s označením „MSD 740“, obsahujúca 20 mg simvastatínu.
ZOCOR 40 mg: tehlovočervená oválna filmom obalená tableta, na jednej strane s označením „MSD 749“, obsahujúca 40 mg simvastatínu.
ZOCOR 80 mg: tehlovočervená filmom obalená tableta tvaru kapsuly, s označením „543“ na jednej a „80“ na druhej strane, obsahujúca 80 mg simvastatínu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Liečba primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie ako doplnok k diéte, keď je odpoveď na diétu a iné nefarmakologické opatrenia (napr. cvičenie, redukcia hmotnosti) nedostatočná.

Liečba homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (HoFH) ako doplnok k diéte a iným liečbam znižujúcim lipidy (napr. LDL aferéze), alebo ak takéto liečby nie sú vhodné.

Kardiovaskulárna prevencia

Redukcia kardiovaskulárnej mortality a morbidity u pacientov s manifestným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo s diabetom mellitus, buď s normálnymi alebo zvýšenými hladinami cholesterolu, ako doplnok ku korekcii iných rizikových faktorov a k inej kardioprotektívnej liečbe (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rozsah dávkovania je 5 – 80 mg/deň perorálne v jednej dávke večer. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú sa robiť v intervaloch nie kratších ako 4 týždne, do maximálnej dávky 80 mg/deň podávaných v jednej dávke večer. Dávka 80 mg sa odporúča iba u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli liečebné ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínosy prevážia možné riziká (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hypercholesterolémia

Pacient má byť nastavený na štandardnú diétu znižujúcu cholesterol a počas liečby ZOCOROM má v tejto diéte pokračovať. Zvyčajná počiatočná dávka je 10 – 20 mg/deň podávaná v jednej dávke večer. U pacientov, u ktorých sa vyžaduje výrazné zníženie LDL-C (viac ako 45 %), sa môže začať s dávkou 20 – 40 mg/deň podávanou v jednej dávke večer. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú sa urobiť tak, ako je uvedené vyššie.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Na základe výsledkov kontrolovanej klinickej štúdie je odporúčaná počiatočná dávka ZOCORU 40 mg/deň večer. U týchto pacientov sa má ZOCOR použiť ako doplnok k iným liečbam znižujúcim lipidy (napr. LDL aferéza), alebo ak takéto liečby nie sú k dispozícii.

U pacientov užívajúcich lomitapid súbežne so ZOCOROM nesmie dávka ZOCORU prekročiť 40 mg/deň (pozri časti 4.3, 4.4. a 4.5).

Kardiovaskulárna prevencia

U pacientov s vysokým rizikom vzniku koronárnej choroby srdca (KCHS, s hyperlipidémiou alebo bez hyperlipidémie) je zvyčajná dávka ZOCORU 20 až 40 mg/deň podávaná v jednej dávke večer. Medikamentózna liečba sa môže začať súbežne s diétou a cvičením. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú sa urobiť tak, ako je uvedené vyššie.

Súbežná liečba

ZOCOR je účinný sám alebo v kombinácii s adsorbentmi žlčových kyselín. Dávku treba podať buď > 2 hodiny pred alebo > 4 hodiny po podaní adsorbenta žlčových kyselín.

U pacientov, ktorí užívajú ZOCOR súbežne s fibrátmi inými ako gemfibrozil (pozri časť 4.3) alebo fenofibrát, nemá dávka ZOCORU presiahnuť 10 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne so ZOCOROM užívajú amiodarón, amlodipín, verapamil, diltiazem alebo lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir, nemá dávka ZOCORU prekročiť 20 mg/deň. (Pozri časti 4.4 a 4.5.)

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je nutné dávky nad 10 mg/deň starostlivo zvážiť a ak sa považujú za potrebné, podávať ich s opatrnosťou.

Staršie osoby

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich (chlapci v II. Tannerovom štádiu a vyššie a dievčatá minimálne jeden rok po menarché, vo veku 10 – 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je odporúčaná zvyčajná počiatočná dávka 10 mg raz denne večer. Pred nasadením liečby simvastatínom majú deti a dospievajúci držať štandardnú diétu znižujúcu cholesterol. V tejto diéte sa má počas liečby simvastatínom pokračovať.

Odporúčaný rozsah dávkovania je 10 – 40 mg/deň, maximálna odporúčaná dávka je 40 mg/deň. Dávky majú byť individualizované podľa odporúčaného cieľa liečby, ako sa odporúča v pediatrických liečebných odporúčaní (pozri časti 4.4 a 5.1). Úpravy sa majú robiť v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch.

Skúsenosť so ZOCOROM u predpubertálnych detí je obmedzená.

Spôsob podávania

ZOCOR sa podáva perorálne. ZOCOR sa môže podávať v jednej dávke večer.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne ochorenie pečene alebo nevysvetlené pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz.
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).
- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) (napr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibítory HIV proteázy (napr. nefinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistat) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Súbežné podávanie gemfibrozilu, cyklosporínu alebo danazolu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Súbežné podávanie lomitapidu s dávkami ZOCORU > 40 mg u pacientov s HoFH (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myopatia/rabdomyolýza

Simvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, spôsobuje niekedy myopatiu prejavujúcu sa svalovou bolesťou, citlivosťou alebo slabosťou so zvýšením kreatínkinázy (CK) na viac ako 10-násobok hornej hranice normy (HHN). Myopatia môže mať niekedy formu rabdomyolýzy so sekundárnym akútnym renálnym zlyhaním v dôsledku myoglobínúrie alebo bez neho a veľmi zriedkavo sa vyskytli úmrtia. Riziko myopatie je zvýšené pri vysokých hladinách inhibičnej aktivity na HMG-CoA-reduktázu v plazme (t.j. zvýšené hladiny simvastatínu a kyseliny simvastatínovej v plazme), ktoré môžu byť čiastočne spôsobené interakciou liekov, ktoré zasahujú do metabolizmu a/alebo transportných procesov simvastatínu (pozri časť 4.5).

Tak ako pri ostatných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, riziko myopatie/rabdomyolýzy závisí od dávky. Z databázy klinického skúšania, kde bolo ZOCOROM liečených 41 413 pacientov a z toho 24 747 pacientov (približne 60 %) bolo zaradených do štúdií s mediánom sledovania počas minimálne 4 rokov vyplýva, že incidencia myopatie bola približne 0,03 % pri dávke 20 mg/deň, 0,08 % pri dávke 40 mg/deň a 0,61 % pri dávke 80 mg/deň. V týchto skúšaniach boli pacienti starostlivo sledovaní a z ich liečby boli vylúčené niektoré interagujúce lieky.

V klinickom skúšaní, v ktorom boli pacienti s infarktom myokardu v anamnéze liečení ZOCOROM 80 mg/deň (medián sledovania 6,7 rokov), bola incidencia myopatie približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov s dávkou 20 mg/deň. Približne polovica týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roka liečby. Incidencia myopatie počas každého nasledujúceho roka liečby bola približne 0,1 %. (Pozri časti 4.8 a 5.1.)

Riziko myopatie je väčšie u pacientov užívajúcich 80 mg simvastatínu v porovnaní s ostatnými liečbami, ktorých základom je statín s podobnou účinnosťou na zníženie hladiny LDL-C. 80-mg dávka ZOCORU sa má preto použiť len u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a s vysokým rizikom pre vznik kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli svoje terapeutické ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad možnými rizikami. U pacientov užívajúcich 80 mg simvastatínu, u ktorých je potrebné použiť interagujúce liečivo, sa má použiť nižšia dávka simvastatínu alebo alternatívny režim, ktorého základom je statín s menším potenciálom pre liekové interakcie (pozri nižšie *Opatrenia na zníženie rizika myopatie zapríčinennej liekovými interakciami* a časti 4.2, 4.3 a 4.5).

V klinickom skúšaní, v ktorom boli pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia liečení simvastatínom 40 mg/deň (medián sledovania 3,9 rokov), bola incidencia myopatie približne 0,05 % u pacientov, ktorí neboli čínskeho pôvodu (n = 7 367) v porovnaní s 0,24 % u pacientov čínskeho pôvodu (n = 5 468). Keďže jediná ázijská populácia hodnotená v tomto klinickom skúšaní bola čínska, pri predpisovaní ZOCORU ázijským pacientom je potrebná opatrnosť a má sa použiť najnižšia potrebná dávka.

Znížená funkcia transportných proteínov

Znížená funkcia pečenevých transportných proteínov OATP môže zvýšiť systémovú expozíciu simvastatínu a zvýšiť riziko myopatie a rabdomyolýzy. Znížená funkcia sa môže vyskytnúť v dôsledku inhibície interagujúcimi liekmi (napr. cyklosporín) alebo u pacientov, ktorí sú nositeľmi genotypu SLCO1B1 c.521T > C.

Pacienti, ktorí sú nositeľmi alely génu SLCO1B1 (c.521T > C) kódujúcej menej aktívny proteín OATP1B1, majú zvýšenú systémovú expozíciu simvastatínu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie súvisiacej s vysokou dávkou simvastatínu (80 mg) je vo všeobecnosti, bez genetického testovania, asi 1 %. Na základe výsledkov skúšania SEARCH, homozygotní nositelia alely C (nazývaní tiež CC), liečení 80 mg majú 15 % riziko myopatie v priebehu jedného roka, zatiaľ čo riziko u heterozygotných nositeľov alely C (CT) je 1,5 %. U pacientov, ktorí majú najčastejší genotyp (TT) je zodpovedajúce riziko 0,3 % (pozri časť 5.2). Tam, kde je to možné, sa má ako súčasť hodnotenia prínosu a rizika pred predpísaním 80 mg simvastatínu u jednotlivých pacientov zvážiť genotypizácia na prítomnosť alely C a vyhnúť sa vysokým dávkam u tých pacientov, u ktorých sa zistilo, že sú nositeľmi genotypu CC. Absencia tohto génu pri genotypizácii však nevylučuje možnosť výskytu myopatie.

Meranie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá merať po namáhavom cvičení alebo ak je prítomná akákoľvek možná alternatívna príčina zvýšenia CK, pretože to sťažuje interpretáciu hodnoty. Ak sú východiskové hladiny CK signifikantne zvýšené (> 5-násobok HHN), hladiny sa majú znovu zmerať po 5 až 7 dňoch, aby sa výsledky potvrdili.

Pred liečbou

Všetci pacienti, u ktorých sa začína s liečbou simvastatínom alebo pacienti, ktorým sa dávka simvastatínu zvyšuje, musia byť oboznámení s rizikom myopatie a upozornení, aby okamžite hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Kvôli stanoveniu základnej referenčnej hodnoty sa má hladina CK merať pred začiatkom liečby v nasledujúcich prípadoch:

- starší pacienti (vek \geq 65 rokov),
- ženské pohlavie,
- porucha funkcie obličiek,
- nekontrolovaná hypotyreóza,
- dedičné muskulárne poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- muskulárna toxicita pri statíne alebo fibráte v anamnéze,
- závislosť od alkoholu.

V takýchto situáciách treba zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie. Ak mal pacient v minulosti poruchu svalstva pri liečbe fibrátom alebo statínom, liečba iným liečivom tejto skupiny sa môže začať jedine s opatrnosťou. Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené ($>$ 5-násobok HHN), liečba sa nesmie začať.

Počas liečby

Ak sa počas liečby statínom vyskytne u pacienta svalová bolesť, slabosť alebo kŕče, je potrebné zmerať jeho hladiny CK. Ak sú namerané hladiny aj bez namáhavého cvičenia významne zvýšené ($>$ 5-násobok HHN), liečba sa má zastaviť. Ak sú svalové príznaky ťažké a spôsobujú každodenné nepríjemnosti, a to aj v prípade, ak sú hladiny CK nižšie ako je 5-násobok HHN, môže sa zvážiť prerušenie liečby. Ak je podozrenie na myopatiu z akéhokoľvek iného dôvodu, liečba sa má prerušiť.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Ak príznaky pominú a hladiny CK sa vrátia do normálu, je možné uvažovať o opätovnom začatí liečby týmto statínom alebo o začatí liečby alternatívnym statínom v najnižšej dávke a pri dôkladnom sledovaní.

U pacientov nastavených na dávku 80 mg sa pozorovala vyššia miera myopatie (pozri časť 5.1). Odporúčajú sa pravidelné merania CK, keďže môžu pomôcť identifikovať subklinické prípady myopatie. Neexistuje však záruka, že takýmto sledovaním sa predíde myopatii.

Liečba simvastatínom sa má dočasne vysadiť niekoľko dní pred plánovanou väčšou operáciou a v prípade vážnejšieho stavu vyžadujúceho lekársku alebo chirurgickú starostlivosť.

Opatrenia na zníženie rizika myopatie zapríčinennej liekovými interakciami (pozri tiež časť 4.5)
Riziko myopatie a rabdomyolýzy je signifikantne zvýšené pri súbežnom užívaní simvastatínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako napr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón, lieky obsahujúce kobicistat), ako aj gemfibrozilom, cyklosporínom a danazolom. Použitie týchto liekov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je tiež zvýšené pri súbežnom užívaní amiodarónu, amlodipínu, verapamilu alebo diltiazemu s určitými dávkami simvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5). Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní kyseliny fusidovej so statínmi (pozri časť 4.5). U pacientov s HoFH sa môže toto riziko zvýšiť súbežným užívaním ZOCORU s lomitapidom.

Čo sa týka inhibítorov CYP3A4, je preto užívanie simvastatínu súbežne s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, nefazodónom a liekmi obsahujúcimi kobicistat kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Ak sa liečbe so silnými inhibítormi

CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) nie je možné vyhnúť, počas trvania tejto liečby musí byť liečba simvastatínom pozastavená (a má sa zväziť použitie alternatívneho statínu). Okrem toho je potrebná zvýšená opatrnosť pri kombinovaní simvastatínu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, verapamilom a diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.5). Súbežnej konzumácii grapefruitového džúsu a simvastatínu sa treba vyhnúť.

Užívanie simvastatínu s gemfibrozilom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pre zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy dávka simvastatínu nesmie prekročiť 10 mg denne u pacientov, ktorí užívajú simvastatín s inými fibrátmi, okrem fenofibrátu. (Pozri časti 4.2 a 4.5.) Pri predpisovaní fenofibrátu so simvastatínom je potrebná opatrnosť, pretože každé z liečiv môže spôsobiť myopatiu, keď sa podáva samostatne.

Simvastatín sa nesmie podávať súbežne s liekovými formami kyseliny fusidovej na systémové použitie alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa má počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušiť. U pacientov súbežne užívajúcich kyselinu fusidovú a statíny boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti. Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, sa má súbežné podávanie simvastatínu a kyseliny fusidovej posúdiť individuálne pod starostlivým lekársym dohľadom.

Kombinovanému užívaniu simvastatínu v dávkach vyšších ako 20 mg denne s amiodarónom, amlodipínom, verapamilom alebo diltiazemom sa treba vyhnúť. U pacientov s HoFH sa treba vyhnúť kombinovanému užívaniu simvastatínu v dávkach vyšších ako 40 mg denne s lomitapidom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

U pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4, súbežne so simvastatínom, najmä vyššími dávkami simvastatínu, sa môže vyskytovať zvýšené riziko myopatie. Pri súbežnom podávaní simvastatínu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 2 až 5-násobne) môže byť potrebná úprava dávky simvastatínu. Pre určité stredne silné inhibítory CYP3A4, napr. diltiazem, sa odporúča maximálna dávka 20 mg simvastatínu (pozri časť 4.2).

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir) môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie; preto sa má zväziť úprava dávky simvastatínu v závislosti od predpísanej dávky. Súbežné podávanie elbasviru a grazopreviru so simvastatínom sa neskúmalo, **dávka simvastatínu však nemá u pacientov súbežne užívajúcich lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir presiahnuť 20 mg denne** (pozri časť 4.5).

So súbežným podávaním inhibítorov HMG-CoA-reduktázy a kyseliny nikotínovej v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň), pričom jedno aj druhé liečivo môže spôsobovať myopatiu, keď sa podáva samostatne, boli spojené zriedkavé prípady myopatie/rabdomyolýzy.

V klinickom skúšaní (medián sledovania 3,9 rokov) zahŕňajúcom pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ktorí mali dostatočne kontrolované hladiny LDL-C simvastatínom 40 mg/deň s ezetimibom 10 mg alebo bez neho, nemalo pridanie kyseliny nikotínovej v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) žiadny dodatočný prínos na kardiovaskulárny výsledok. Preto, lekári zvažujúci kombinovanú liečbu simvastatínom a kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) alebo liekmi obsahujúcimi kyselinu nikotínovú majú starostlivo zväziť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov starostlivo sledovať akékoľvek znaky a príznaky svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, obzvlášť počas prvých mesiacov liečby a pri zvýšení dávky jedného z liekov.

V tomto skúšaní bola navyše incidencia myopatie približne 0,24 % u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín 40 mg alebo ezetimib/simvastatín 10/40 mg v porovnaní s 1,24 % u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín 40 mg alebo ezetimib/simvastatín 10/40 mg súbežne s kyselinou nikotínovou/laropiprantom 2 000 mg/40 mg s riadeným uvoľňovaním. Keďže jediná ázijská populácia hodnotená v tomto klinickom skúšaní bola čínska, z dôvodu, že výskyt myopatie je vyšší u čínskych pacientov v porovnaní s pacientmi, ktorí nie sú čínskeho pôvodu, sa súbežné podávanie simvastatínu s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) neodporúča u ázijských pacientov.

Acipimox je štrukturálne podobný kyseline nikotínovej. Hoci acipimox nebol skúmaný, riziko toxických účinkov na svalstvo môže byť podobné kyseline nikotínovej.

Daptomycín

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín) a daptomycínu sa hlásili prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy. Pri predpisovaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy s daptomycínom je potrebná opatrnosť, pretože každé z liečiv môže spôsobiť myopatiu a/alebo rabdomyolýzu, keď sa podáva samostatne. U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zväziť dočasné pozastavenie liečby ZOCOROM, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko. Ďalšie informácie o tejto možnej interakcii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín) a ďalšie pokyny týkajúce sa monitorovania nájdete v informácii o predpisovaní daptomycínu. (Pozri časť 4.5.)

Myasténia gravis a očná myasténia

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny indukujú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očnú myasténiu (pozri časť 4.8). ZOCOR sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Účinky na pečeň

V klinických štúdiách došlo u niekoľkých dospelých pacientov, ktorí dostávali simvastatín, k pretrvávajúcemu zvýšeniu sérových transamináz (na viac ako 3-násobok HHN). Keď bolo podávanie simvastatínu u týchto pacientov prerušené alebo ukončené, hladiny transamináz zvyčajne pomaly klesli na úroveň pred liečbou.

U všetkých pacientov sa odporúča urobiť funkčné vyšetrenie pečene pred začiatkom liečby a následne, keď je to klinicky indikované. Pacientom, u ktorých bola vytitrovaná dávka na 80 mg, sa má urobiť dodatočné vyšetrenie pred titráciou, 3 mesiace po vytitrovaní dávky na 80 mg a následne periodicky (napr. polročne) počas prvého roku liečby. Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých došlo k zvýšeniu hladín sérových transamináz. U týchto pacientov sa majú vyšetrenia čo najskôr zopakovať a potom robiť častejšie. Ak hladiny transamináz prejavujú známky progresie, najmä ak vystúpia na trojnásobok HHN a na tejto úrovni pretrvávajú, simvastatín treba vysadiť. Majte na pamäti, že ALT sa môže vyplavovať zo svalu, preto zvyšovanie hladiny ALT s CK môže poukazovať na myopatiu (pozri vyššie *Myopatia/rabdomyolýza*).

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich statíny vrátane simvastatínu zaznamenané zriedkavé hlásenia fatálneho a nefatálneho hepatálneho zlyhania. Ak sa počas liečby ZOCOROM vyskytne závažné poškodenie pečene s klinickými príznakmi a/alebo hyperbilirubinémia alebo žltáčka, liečbu ihneď prerušte. Ak sa nezistí iná etiológia, liečbu ZOCOROM znova nezačínajte.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu.

Rovnako ako u iných liečiv znižujúcich lipidy, bolo po liečbe simvastatínom hlásené mierne zvýšenie sérových transamináz (menej ako trojnásobok HHN). Tieto zmeny sa objavili čoskoro po začatí liečby simvastatínom, boli často prechodné, neboli sprevádzané žiadnymi príznakmi a nevyžadovali prerušenie liečby.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná diabetická liečba. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav a biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov vrátane simvastatínu, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta objavilo intersticiálne ochorenie pľúc, liečbu statínmi je nutné prerušiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť simvastatínu u pacientov vo veku 10 – 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa hodnotili v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospievajúcich chlapcov v II. Tannerovom štádiu a vyššie a u dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po menarché. Pacienti liečení simvastatínom mali profil nežiaducich účinkov vo všeobecnosti podobný profilu u pacientov užívajúcich placebo. **Dávky vyššie ako 40 mg neboli v tejto populácii skúmané.** V tejto limitovanej kontrolovanej štúdiu sa vo všeobecnosti nezaznamenal žiadny detegovateľný účinok na rast alebo sexuálne dozrievanie u dospievajúcich chlapcov alebo dievčat, alebo akýkoľvek účinok na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1). Dospievajúcim ženám sa majú počas liečby simvastatínom odporučiť vhodné antikoncepcné metódy (pozri časti 4.3 a 4.6). U pacientov vo veku < 18 rokov sa účinnosť a bezpečnosť neštudovali počas období liečby s trvaním > 48 týždňov a dlhodobé vplyvy na fyzické, intelektuálne a sexuálne dozrievanie nie sú známe. Simvastatín sa neštudoval u pacientov mladších ako 10 rokov, ani u predpubertálnych detí a dievčat, ktoré ešte nemali menarché.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

K potenciálnym interakciám s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy môžu prispievať viaceré mechanizmy. Lieky alebo rastlinné prípravky, ktoré inhibujú určité enzýmy (napr. CYP3A4) a/alebo transportné procesy (napr. OATP1B), môžu zvyšovať koncentrácie simvastatínu a kyseliny simvastatínovej v plazme a môžu viesť k zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

Pre ďalšie informácie ohľadne možných interakcií so simvastatínom a/alebo možnom vplyve na zmeny enzýmov alebo transportných proteínov a možných úpravách dávky a liečebných režimov si pozrite informácie o predpisovaní všetkých súbežne užívaných liekov.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie s liekmi znižujúcimi lipidy, ktoré môžu spôsobiť myopatiu, keď sa podávajú samostatne
Počas súbežného podávania s fibrátmi je zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Okrem toho, existuje farmakokinetická interakcia s gemfibrozilom, ktorá vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám simvastatínu (pozri nižšie *Farmakokinetické interakcie* a časti 4.3 a 4.4). Neexistuje dôkaz o tom, že by riziko myopatie presiahlo súčet individuálnych rizík jednotlivých liečiv, keď sa simvastatín podáva súbežne s fenofibrátom. Pre iné fibráty nie sú k dispozícii adekvátne

farmakovigilančné a farmakokinetické údaje. Súbežné podávanie simvastatínu s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Preskripčné odporúčania pre interagujúce látky sú zosumarizované v tabuľke uvedenej nižšie (ďalšie detaily sú uvedené v texte, pozri tiež časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Liekové interakcie spojené so zvýšeným rizikom myopatie/rabdomyolýzy

Interagujúce látky	Preskripčné odporúčania
<i>Silné inhibítory CYP3A4, napr.:</i> itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón, kobicistat cyklosporín, danazol, gemfibrozil	Kontraindikované so simvastatínom.
iné fibráty (okrem fenofibrátu)	Neprekročiť 10 mg simvastatínu denne.
kyselina fusidová	Neodporúča sa so simvastatínom.
kyselina nikotínová (≥ 1 g/deň)	Neodporúča sa so simvastatínom u ázijských pacientov.
amiodarón, amlodipín, verapamil, diltiazem elbasvir grazoprevir	Neprekročiť 20 mg simvastatínu denne.
lomitapid	U pacientov s HoFH neprekročiť 40 mg simvastatínu denne.
daptomycín	U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby simvastatínom, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko (pozri časť 4.4).
tikagrelor	Dávky simvastatínu vyššie ako 40 mg denne sa neodporúčajú.
grapefruitový džús	Vyhnúť sa grapefruitovému džúsu, keď sa užíva simvastatín.

Účinky iných liekov na simvastatín

Interakcie s inhibítormi CYP3A4

Simvastatín je substrát cytochrómu P450 3A4. Silné inhibítory cytochrómu P450 3A4 zvyšujú riziko myopatie a rabdomyolýzy zvýšením koncentrácie inhibičnej aktivity na HMG-CoA-reduktázu

v plazme počas liečby simvastatínom. K týmto inhibítormi patrí itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistat. Súbežné podávanie itraconazolu viedlo k viac ako 10-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseliny simvastatínovej (aktívny beta-hydroxykyselinový metabolit). Telitromycín spôsobil 11-násobné zvýšenie v expozícii kyseliny simvastatínovej.

Kombinácia s itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, nefazodónom a liekmi obsahujúcimi kobicistat ako aj s gemfibrozilom, cyklosporínom a danazolom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak sa liečbe so silnými inhibítormi CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) nie je možné vyhnúť, počas trvania tejto liečby musí byť liečba simvastatínom pozastavená (a má sa zväziť použitie alternatívneho statínu). Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní simvastatínu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, verapamilom alebo diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Flukonazol

V súvislosti so súbežným podávaním simvastatínu a flukonazolu boli hlásené zriedkavé prípady rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Riziko myopatie/rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní cyklosporínu so simvastatínom; preto je užívanie s cyklosporínom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). Hoci mechanizmus nie je celkom objasnený, ukázalo sa, že cyklosporín zvyšuje AUC inhibítorov HMG-CoA-reduktázy. Zvýšenie AUC kyseliny simvastatínovej je pravdepodobne z časti následkom inhibície CYP3A4 a/alebo OATP1B1.

Danazol

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní danazolu so simvastatínom; preto je užívanie s danazolom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatínovej 1,9-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície glukuronidačnej dráhy a/alebo OATP1B1 (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné podávanie s gemfibrozilom je kontraindikované.

Kyselina fusidová

Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov). Súbežné podávanie tejto kombinácie môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám oboch látok.

Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba simvastatínom sa má prerušiť počas liečby kyselinou fusidovou. **Pozri tiež časť 4.4.**

Amiodarón

Pri súbežnom podávaní amiodarónu so simvastatínom je zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). V klinickom skúšaní sa myopatia hlásila u 6 % pacientov, ktorí dostávali simvastatín 80 mg a amiodarón. U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu amiodarónom nemá preto dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne.

Blokátory kalciového kanála

- *Verapamil*
Súbežným podávaním verapamilu so simvastatínom 40 mg alebo 80 mg sa zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií viedlo súbežné podávanie s verapamilom k 2,3-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseline simvastatínovej, pravdepodobne čiastočne v dôsledku inhibície CYP3A4. Preto u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu verapamilom nemá dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne.
- *Diltiazem*
Súbežným podávaním diltiazemu so simvastatínom 80 mg sa zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií spôsobilo súbežné podávanie s diltiazemom 2,7-násobné zvýšenie v expozícii kyseline simvastatínovej, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Preto u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu diltiazemom nemá dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne.
- *Amlodipín*
Pacienti na amlodipíne liečení súbežne simvastatínom majú zvýšené riziko myopatie. Vo farmakokinetickej štúdií spôsobilo súbežné podávanie amlodipínu 1,6-násobné zvýšenie v expozícii kyseline simvastatínovej. Preto u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu amlodipínom nemá dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne.

Lomitapid

Pri súbežnom podávaní lomitapidu so simvastatínom môže byť zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časti 4.3 a 4.4). Preto u pacientov s HoFH pri súbežnej liečbe s lomitapidom nesmie dávka simvastatínu prekročiť 40 mg denne.

Stredne silné inhibitory CYP3A4: Pacienti užívajúci iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4, súbežne so simvastatínom, najmä vyššími dávkami simvastatínu, môžu mať zvýšené riziko myopatie (pozri časť 4.4).

Inhibitory transportného proteínu OATP1B1: Kyselina simvastatínová je substrátom transportného proteínu OATP1B1. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi transportného proteínu OATP1B1 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám kyseliny simvastatínovej a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Inhibitory proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP): Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP, vrátane liekov obsahujúcich elbasvir alebo grazoprevir, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Niacín (kyselina nikotínová): Súbežné podávanie simvastatínu s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy. Vo farmakokinetickej štúdií malo súbežné podanie jednotlivej dávky kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním 2 g so simvastatínom 20 mg za následok mierne zvýšenie AUC simvastatínu a kyseliny simvastatínovej a C_{\max} plazmatických koncentrácií kyseliny simvastatínovej.

Tikagrelor: Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom zvýšilo C_{\max} simvastatínu o 81 % a AUC simvastatínu o 56 % a zvýšilo C_{\max} kyseliny simvastatínovej o 64 % a AUC kyseliny simvastatínovej o 52 %, pričom niektoré individuálne zvýšenia boli 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru s dávkami simvastatínu presahujúcimi 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie súvisiace so simvastatínom a malo by sa zväžiť oproti možným prínosom. Simvastatín nemal žiadny vplyv na plazmatické hladiny tikagreloru. Súbežné užívanie tikagreloru s dávkami simvastatínu vyššími ako 40 mg sa neodporúča.

Grapefruitový džús: Grapefruitový džús inhibuje cytochróm P450 3A4. Súbežné požitie veľkého množstva (viac ako 1 liter denne) grapefruitového džúsu a simvastatínu viedlo k 7-násobnému

zvýšení v expozícii kyseline simvastatínovej. Konzumácia 240 ml grapefruitového džúsu ráno a užitie simvastatínu večer viedlo tiež k 1,9-násobnému zvýšeniu. Preto sa treba konzumácii grapefruitového džúsu počas liečby simvastatínom vyhnúť.

Kolchicín: Pri súbežnom podávaní kolchicínu a simvastatínu sa vyskytli hlásenia myopatie a rabdomyolýzy u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Odporúča sa, aby boli pacienti užívajúci takúto kombináciu pozorne klinicky sledovaní.

Daptomycín: Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín) a daptomycínu sa môže zvýšiť riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Rifampicín: Pretože rifampicín je silný induktor CYP3A4, u pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu rifampicínom (napr. liečba tuberkulózy) môže dôjsť k strate účinnosti simvastatínu. Vo farmakokinetickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov bola plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) pre kyselinu simvastatínovú pri súbežnom podávaní s rifampicínom znížená o 93 %.

Účinky simvastatínu na farmakokinetiku iných liekov: Simvastatín nemá inhibičný účinok na cytochróm P450 3A4. Preto sa neočakáva, že simvastatín ovplyvní plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných cytochrómom P450 3A4.

Perorálne antikoagulanciá: V dvoch klinických štúdiách, jednej u zdravých dobrovoľníkov a druhej u pacientov s hypercholesterolémiou, simvastatín v dávke 20 – 40 mg/deň mierne potencoval účinok kumarínových antikoagulancií: protrombínový čas vyjadrený medzinárodným normalizovaným pomerom (International Normalized Ratio, INR) sa zvýšil z východiskovej hodnoty 1,7 na 1,8 v štúdiu u dobrovoľníkov a z 2,6 na 3,4 v štúdiu u pacientov. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady zvýšenia INR. U pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa má protrombínový čas stanoviť pred začiatkom liečby simvastatínom a potom dostatočne často na začiatku liečby, aby sa zaistilo, že nedochádza k významnej zmene protrombínového času. Po preukázaní stabilného protrombínového času môže byť protrombínový čas monitorovaný v intervaloch obvykle odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulanciami. Ak sa dávkovanie simvastatínu zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulanciá, nebola liečba simvastatínom spojená s krvácaním alebo so zmenami v protrombínovom čase.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

ZOCOR je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť u gravidných žien nebola stanovená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolované klinické skúšania so simvastatínom. Zriedkavo sa hlásili kongenitálne anomálie po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. V analýze približne 200 prospektívne sledovaných gravidít exponovaných počas prvého trimestra ZOCORU alebo inému blízko príbuznému inhibítoru HMG-CoA-reduktázy však bola incidencia kongenitálnych anomálií porovnateľná s incidenciou v bežnej populácii. Tento počet gravidít bol štatisticky dostatočný na vylúčenie 2,5-násobného alebo väčšieho nárastu kongenitálnych anomálií nad incidenciu v celkovej populácii.

Hoci nie je dokázané, že sa incidencia kongenitálnych anomálií u potomkov pacientok užívajúcich ZOCOR alebo iný blízko príbuzný inhibítor HMG-CoA-reduktázy líši od incidencie pozorovanej v celkovej populácii, liečba nastávajúcich matiek ZOCOROM môže u plodu znížiť hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a prerušenie užívania liekov znižujúcich lipidy počas gravidity má zvyčajne len malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou. Z tohto dôvodu sa ZOCOR nesmie používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotnieť alebo predpokladajú, že sú tehotné. Liečba

ZOCOROM sa musí pozastaviť počas trvania gravidity, alebo kým sa nepotvrdí, že žena nie je tehotná. (Pozri časti 4.3 a 5.3.)

Dojčenie

Nie je známe, či sa simvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Pretože sa do ľudského mlieka vylučuje mnoho liekov a z dôvodu možných vážnych nežiaducich reakcií, ženy užívajúce ZOCOR nesmú svoje deti dojčiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinického skúšania účinkov simvastatínu na fertilitu u ľudí. Simvastatín nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ZOCOR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba však brať do úvahy, že po uvedení lieku na trh bol zriedkavo hlásený závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie nasledujúcich nežiaducich udalostí, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh, sú rozdelené na základe stanovenia ich incidencie vo veľkých dlhotrvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach vrátane HPS s 20 536 pacientmi a 4S s 4 444 pacientmi (pozri časť 5.1). V HPS boli zaznamenávané iba závažné nežiaduce udalosti, ako aj myalgia, zvýšené hladiny sérových transamináz a CK. V 4S boli zaznamenávané všetky nižšie uvedené nežiaduce udalosti. Ak bola v týchto skúšaniach incidencia pri simvastatíne nižšia alebo podobná ako pri placebe a podobné spontánne hlásené udalosti boli v primeranom kauzálnom vzťahu, tieto nežiaduce udalosti sú klasifikované ako „zriedkavé“.

V skúšaní HPS (pozri časť 5.1), kde bolo zaradených 20 536 pacientov liečených ZOCOROM 40 mg/deň (n = 10 269) alebo placebom (n = 10 267) boli bezpečnostné profily porovnateľné medzi pacientmi liečenými ZOCOROM 40 mg a pacientmi užívajúcimi placebo počas priemerného 5-ročného obdobia trvania štúdie. Počet prerušení liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol porovnateľný (4,8 % u pacientov liečených ZOCOROM 40 mg v porovnaní s 5,1 % u pacientov užívajúcich placebo). Incidencia myopatie u pacientov liečených ZOCOROM 40 mg bola < 0,1 %. Zvýšenie transamináz (> 3-násobok HHN, potvrdené opakovaným vyšetrením) sa vyskytlo u 0,21 % (n = 21) pacientov liečených ZOCOROM 40 mg v porovnaní s 0,09 % (n = 9) pacientov užívajúcich placebo.

Frekvencie nežiaducich udalostí sú klasifikované nasledovne: veľmi časté (> 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

zriedkavé: anémia.

Poruchy imunitného systému:

veľmi zriedkavé: anafylaxia.

Psychické poruchy:

veľmi zriedkavé: nespavosť,

neznáme: depresia.

Poruchy nervového systému:

zriedkavé: bolesť hlavy, parestézia, závrat, periférna neuropatia,

veľmi zriedkavé: porucha pamäti,
neznáme: myasténia gravis.

Poruchy oka:

zriedkavé: rozmazané videnie, zhoršenie zraku,
neznáme: očná myasténia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

neznáme: intersticiálne ochorenie pľúc (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

zriedkavé: zápcha, bolesť brucha, flatulencia, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

zriedkavé: hepatitída/žltáčka,
veľmi zriedkavé: fatálne a nefatálne zlyhanie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

zriedkavé: vyrážka, pruritus, alopecia,
veľmi zriedkavé: lichenoidné liekové vyrážky.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

zriedkavé: myopatia* (vrátane myozitídy), rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho (pozri časť 4.4), myalgia, svalové kŕče,

*V klinickom skúšaní sa u pacientov liečených ZOCOROM 80 mg/deň v porovnaní s pacientmi liečenými 20 mg/deň vyskytovala myopatia často (1,0 % oproti 0,02 %) (pozri časti 4.4 a 4.5).

veľmi zriedkavé: pretrhnutie svalu,

neznáme: tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou; nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)**.

**Veľmi zriedkavo sa počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi hlásila nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (IMNM), autoimunitná myopatia spojená s užívaním statínov.

IMNM je klinicky charakterizovaná: pretrvávajúcou slabosťou proximálneho svalstva a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi; biopsiou svalu preukazujúcu nekrotizujúcou myopatiou bez výrazného zápalu; zlepšením vplyvom imunosupresívnych liekov (pozri časť 4.4).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

veľmi zriedkavé: gynekomastia,
neznáme: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

zriedkavé: asténia.

Zriedkavo bol hlásený zjavný syndróm hypersenzitivity s niektorými z nasledujúcich znakov: angioedém, syndróm podobný lupusu, reumatická polymyalgia, dermatomyozitída, vaskulitída, trombocytopénia, eozinofília, zvýšenie sedimentácie erytrocytov (ESR), artritída a artralgia, urtikária, fotosenzitivita, horúčka, začervenanie, dyspnoe a nepokoj.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

zriedkavé: zvýšenie sérových transamináz (alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, γ -glutamyltranspeptidázy) (pozri časť 4.4 *Účinky na pečeň*), zvýšenie alkalickej fosfatázy, zvýšené sérové hladiny CK (pozri časť 4.4).

Pri statínoch vrátane ZOCORU bolo hlásené zvýšenie HbA1c a sérových hladín glukózy nalačno.

Po uvedení lieku na trh sa v súvislosti s použitím statínov vrátane simvastatínu zaznamenali zriedkavé hlásenia poškodenia kognitívnych funkcií (napr. strata pamäti, zábudlivosť, amnézia, poškodenie pamäti, zmätenosť). Hlásenia nie sú vo všeobecnosti závažné a po prerušení liečby statínmi sú reverzibilné s variabilným časom pre vznik (1 deň až roky) a vymiznutie príznakov (medián 3 týždne).

V súvislosti s niektorými statínmi boli ďalej hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- poruchy spánku, vrátane nočných môr,
- sexuálna dysfunkcia,
- diabetes mellitus: frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).

Pediatrická populácia

V 48-týždňovej štúdií zahŕňajúcej deti a dospelých (chlapci v II. Tannerovom štádiu a vyššie a dievčatá, ktoré boli minimálne jeden rok po menarché) vo veku 10 – 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 175) bol bezpečnostný a tolerančný profil skupiny liečenej ZOCOROM vo všeobecnosti podobný profilu skupiny užívajúcej placebo. Dlhodobé vplyvy na fyzické, intelektuálne a sexuálne dozrievanie nie sú známe. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočné údaje po jednom roku liečby. (Pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Doteraz bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania; maximálna užitá dávka bola 3,6 g. Všetci pacienti sa zotavili bez následkov. V prípade predávkovania nie je známa žiadna špecifická liečba. V takomto prípade sa majú vykonať symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibitory HMG-CoA-reduktázy
ATC kód: C10AA01

Mechanizmus účinku

Po perorálnom užití je simvastatín, ktorý je inaktívny laktón, hydrolyzovaný v pečeni na príslušnú aktívnu formu β -hydroxykyseliny, ktorá má silnú inhibičnú aktivitu na HMG-CoA-reduktázu (3-hydroxy-3-metylglutaryl CoA-reduktázu). Tento enzým katalyzuje premenu HMG-CoA na mevalonát, počiatočný a rýchlosť limitujúci krok v biosyntéze cholesterolu.

Zistilo sa, že ZOCOR znižuje normálne, aj zvýšené koncentrácie LDL-C. LDL je tvorený z veľmi nízkodenzitného proteínu (VLDL) a je katabolizovaný prevažne vysoko afinitným LDL receptorom. Mechanizmus LDL-znižujúceho účinku ZOCORU môže zahŕňať zníženie koncentrácie VLDL-cholesterolu (VLDL-C) aj indukciu LDL receptora, čo vedie k zníženej tvorbe a zvýšenému katabolizmu LDL-C. Počas liečby ZOCOROM značne klesá aj apolipoproteín B. Okrem toho ZOCOR mierne zvyšuje HDL-C a znižuje plazmatické TG. Výsledkom týchto zmien je zníženie pomerov celkového cholesterolu k HDL-C a LDL-C k HDL-C.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vysoké riziko vzniku koronárnej choroby srdca (KCHS) alebo existujúca koronárna choroba srdca
V štúdií Heart Protection Study (HPS) sa hodnotili účinky liečby ZOCOROM u 20 536 pacientov (vo veku 40 – 80 rokov) s hyperlipidémiou alebo bez hyperlipidémie a s koronárnou chorobou srdca, inou okluzívnou arteriálnou chorobou alebo s diabetom mellitus. V tejto štúdií 10 269 pacientov užívalo ZOCOR 40 mg/deň a 10 267 pacientov užívalo placebo počas priemerného obdobia 5 rokov. 6 793 pacientov (33 %) malo východiskové hladiny LDL-C pod 116 mg/dl; 5 063 pacientov (25 %) malo hladiny medzi 116 mg/dl a 135 mg/dl; a 8 680 pacientov (42 %) malo hladiny vyššie než 135 mg/dl.

Liečba ZOCOROM 40 mg/deň v porovnaní s placebom signifikantne znížila riziko mortality zo všetkých príčin (1 328 [12,9 %] pacientov liečených simvastatínom oproti 1 507 [14,7 %] pacientom, ktorým bolo podávané placebo; $p = 0,0003$) v dôsledku 18 % zníženia počtu koronárnych úmrtí (587 [5,7 %] oproti 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolútne zníženie rizika 1,2 %). Zníženie nevasculárnych úmrtí nedosiahlo štatistickú významnosť. ZOCOR tiež znížil riziko veľkých koronárnych príhod (kompozitný cieľový ukazovateľ zahŕňajúci nefatálny infarkt myokardu (IM) a smrť v dôsledku KCHS) o 27 % ($p < 0,0001$). ZOCOR znížil potrebu koronárnych revaskularizačných výkonov (vrátane koronárneho arteriálneho by-passu a perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky) o 30 % ($p < 0,0001$) a periférnych a iných nekoronárnych revaskularizačných výkonov o 16 % ($p = 0,006$). ZOCOR znížil riziko cievnej mozgovej príhody o 25 % ($p < 0,0001$) vďaka 30 % zníženiu ischemickej cievnej mozgovej príhody ($p < 0,0001$). Navyše, v podskupine pacientov s diabetom ZOCOR znížil riziko rozvoja makrovaskulárnych komplikácií vrátane periférnych revaskularizačných výkonov (operácie alebo angioplastiky), amputácií dolnej končatiny a vredov na dolnej končatine o 21 % ($p = 0,0293$). Proporciónálne zníženie počtu príhod bolo podobné v každej skúmanej podskupine pacientov vrátane pacientov bez koronárneho ochorenia, ale s cerebravaskulárnym ochorením alebo ochorením periférnych artérií, mužov a žien, pacientov vo veku do alebo nad 70 rokov pri zaradení do štúdie, s prítomnou alebo neprítomnou hypertenziou a obzvlášť pacientov s LDL cholesterolom pod 3,0 mmol/l pri zaradení.

V štúdií Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) sa hodnotil účinok liečby ZOCOROM na celkovú mortalitu u 4 444 pacientov s KCHS a východiskovým celkovým cholesterolom 212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l). V tejto multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií boli pacienti s angínou pectoris alebo s anamnézou infarktu myokardu (IM) liečení diétou, štandardnou lekárskou opaterou a buď ZOCOROM 20 – 40 mg/deň ($n = 2 221$) alebo placebom ($n = 2 223$) počas mediánu trvania 5,4 roka. ZOCOR znížil riziko smrti o 30 % (absolútne zníženie rizika 3,3 %). Riziko úmrtí v dôsledku KCHS bolo znížené o 42 % (absolútne zníženie rizika 3,5 %). ZOCOR znížil tiež riziko vzniku veľkých koronárnych príhod (úmrtí v dôsledku KCHS plus v nemocnici verifikovaného a tichého nefatálneho IM) o 34 %. Okrem toho ZOCOR významne znížil riziko fatálnych plus nefatálnych cerebravaskulárnych príhod (cievnej mozgovej príhody a tranzitórnych ischemických atakov) o 28 %. Medzi skupinami nebol štatisticky významný rozdiel v nekarđiovaskulárnej mortalite.

Štúdia účinnosti ďalších znížení cholesterolu a homocysteínu (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)) hodnotila účinok liečby ZOCOROM 80 mg oproti 20 mg (medián sledovania 6,7 rokov) na veľké vaskulárne príhody (definované ako fatálna KCHS, nefatálny IM, výkon koronárnej revaskularizácie, nefatálna alebo fatálna cievna mozgová príhoda, alebo výkon periférnej revaskularizácie) u 12 064 pacientov s infarktomyokardu v anamnéze. V incidencii veľkých vaskulárnych príhod nebol medzi 2 skupinami signifikantný rozdiel: ZOCOR 20 mg ($n = 1 553$; 25,7 %) oproti ZOCOR 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %), RR 0,94, 95 % IS: 0,88 až 1,01. Absolútny rozdiel v LDL-C medzi dvoma skupinami počas trvania štúdie bol $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Bezpečnostné profily boli medzi dvoma liečebnými skupinami podobné, okrem toho, že incidencia myopatie bola u pacientov liečených ZOCOROM 80 mg približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov s 20 mg. Približne polovica

z týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roku liečby. Incidencia myopatie počas každého nasledujúceho roku liečby bola približne 0,1 %.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná hyperlipidémia

V štúdiách porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť simvastatínu 10, 20, 40 a 80 mg denne u pacientov s hypercholesterolémiou, boli priemerné zníženia LDL-C 30, 38, 41, resp. 47 %. V štúdiách pacientov s kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou liečených simvastatínom 40 mg a 80 mg, medián zníženie triglyceridov bol 28 a 33 % (placebo: 2 %) a priemerné zvýšenia HDL-C boli 13 a 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií bolo 175 pacientov (99 chlapcov v II. Tannerovom štádiu a vyššie a 76 dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po menarché) vo veku 10 – 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) randomizovaných na simvastatín alebo placebo na 24 týždňov (základná štúdia). Vstup do štúdie vyžadoval hladinu LDL-C medzi 160 a 400 mg/dl a minimálne jedného rodiča s hladinou LDL-C > 189 mg/dl. Dávka simvastatínu (raz denne večer) bola počas prvých 8 týždňov 10 mg, počas druhých 8 týždňov 20 mg a následne 40 mg. V 24-týždňovom predĺžení si 144 pacientov zvolilo pokračovanie v liečbe a dostávali simvastatín 40 mg alebo placebo.

ZOCOR signifikantne znížil plazmatické hladiny LDL-C, TG a Apo B. Výsledky z predĺženia v 48. týždni boli porovnateľné s výsledkami pozorovanými v základnej štúdií. Po 24 týždňoch liečby bola v skupine so ZOCOROM 40 mg priemerná dosiahnutá hodnota LDL-C 124,9 mg/dl (rozsah: 64,0 – 289,0 mg/dl) v porovnaní s 207,8 mg/dl (rozsah: 128,0 – 334,0 mg/dl) v skupine s placebom.

Po 24 týždňoch liečby simvastatínom (s dávkami stúpajúcimi z 10, 20 a do 40 mg denne v 8-týždňových intervaloch) ZOCOR znížil priemerné hladiny LDL-C o 36,8 % (placebo: 1,1 % nárast oproti východiskovej hodnote), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) a medián hladín TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) a zvýšil priemerné hladiny HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dlhodobé prínosy ZOCORU na kardiovaskulárne príhody u detí s HeFH nie sú známe.

Bezpečnosť a účinnosť dávok nad 40 mg denne sa u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou neštudovali. Dlhodobá účinnosť liečby simvastatínom v detskom veku na zníženie morbidít a mortality v dospelosti nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatín je inaktívny laktón, ktorý sa *in vivo* rýchlo hydrolyzuje na príslušnú β -hydroxykyselinu, silný inhibítor HMG-CoA-reduktázy. Hydrolyza prebieha najmä v pečeni. Rýchlosť hydrolyzy v ľudskej plazme je veľmi pomalá.

Farmakokinetické vlastnosti sa hodnotili u dospelých. Farmakokinetické údaje u detí a dospievajúcich nie sú k dispozícii.

Absorpcia

U človeka sa simvastatín dobre absorbuje a podlieha rozsiahlemu vychytávaniu pri prvom prechode pečeňou. Vychytávanie v pečeni závisí od prietoku krvi pečeňou. Pečeň je primárne miesto účinku aktívnej formy. Zistená dostupnosť β -hydroxykyseliny v systémovej cirkulácii po perorálnej dávke simvastatínu bola menej ako 5 % dávky. Maximálna plazmatická koncentrácia aktívnych inhibítorov sa dosiahne približne 1 – 2 hodiny po podaní simvastatínu. Súbežná konzumácia jedla nemá vplyv na absorpciu.

Farmakokinetika jednotlivých a opakovaných dávok simvastatínu ukázala, že pri opakovanom podaní nedošlo ku kumulácii lieku.

Distribúcia

Väzba simvastatínu a jeho aktívneho metabolitu na proteíny je > 95 %.

Eliminácia

Simvastatín je substrátom CYP3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5). Hlavné metabolity simvastatínu prítomné v ľudskej plazme sú β -hydroxykyselina a štyri ďalšie aktívne metabolity. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného simvastatínu človeku bolo 13 % rádioaktivity vylúčenéj v moči a 60 % v stolici v priebehu 96 hodín. Množstvo izolované v stolici predstavuje ekvivalenty absorbovaného liečiva vylúčeného žľou ako aj neabsorbované liečivo. Po intravenóznom podaní metabolitu – β -hydroxykyseliny, bol jeho priemerný polčas 1,9 hodiny. V priemere bolo iba 0,3 % i. v. dávky vylúčenéj v moči vo forme inhibítorov.

Simvastatín je aktívne vychytávaný do hepatocytov transportérom OATP1B1.

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra BCRP.

Osobitné populácie pacientov

Polymorfizmus SLCO1B1

Nositelia alely c.521T>C génu SLCO1B1 majú nižšiu aktivitu OATP1B1. Priemerná expozícia (AUC) hlavného aktívneho metabolitu, kyseliny simvastatínovej, je 120 % u heterozygotných nositeľov alely C (CT) a 221 % u homozygotných nositeľov (CC) v porovnaní s pacientmi, ktorí majú najčastejší genotyp (TT). Frekvencia výskytu alely C v európskej populácii je 18 %. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 je riziko zvýšenej expozície simvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe obvyklých štúdií na zvieratách týkajúcich sa farmakodynamiky, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, nie sú žiadne iné riziká pre pacienta, než aké sa dajú očakávať v súvislosti s farmakologickým mechanizmom. Pri maximálne tolerovaných dávkach u potkanov aj králikov simvastatín nespôsobil žiadne fetálne malformácie a nemal žiadne účinky na fertilitu, reprodukčnú funkciu alebo neonatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

butylhydroxyanizol (E320)
kyselina askorbová (E300)
monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
mikrokryštalická celulóza (E460)
predželatinovaný škrob
stearát horečnatý (E572)
monohydrát laktózy

Obal tablety

hypromelóza (E464)
hydroxypropylcelulóza (E463)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172) (ZOCOR 10 mg a ZOCOR 20 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blister po 28, 30, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

ZOCOR 10 mg: 31/0155/92-CS
ZOCOR 20 mg: 31/0041/13-S
ZOCOR 40 mg: 31/0042/13-S
ZOCOR 80 mg: 31/0043/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. februára 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023