

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOCOR® 10 mg
ZOCOR 20 mg
ZOCOR FORTE 40 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku ZOCOR 10 mg obsahuje simvastatinum 10 mg.
Jedna potahovaná tableta přípravku ZOCOR 20 mg obsahuje simvastatinum 20 mg.
Jedna potahovaná tableta přípravku ZOCOR FORTE 40 mg obsahuje simvastatinum 40 mg.

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Jedna 10mg tableta obsahuje 70,7 mg monohydrátu laktosy.
Jedna 20mg tableta obsahuje 141,5 mg monohydrátu laktosy.
Jedna 40mg tableta obsahuje 283,0 mg monohydrátu laktosy.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Světle broskvově zbarvené, oválné tablety na jedné straně označené vyraženým "MSD 735" obsahující 10 mg simvastatinu.

Žlutohnědé, oválné tablety označené na jedné straně vyraženým "MSD 740" obsahující 20 mg simvastatinu.

Cihlově červené, oválné tablety označené vyraženým "MSD 749" na jedné straně obsahující 40 mg simvastatinu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolémie

Léčba primární hypercholesterolémie nebo smíšené dyslipidémie, jako doplňku diety v případech, kdy je odpověď na dietu a jiné nefarmakologické formy léčby (např. cvičení, snížení tělesné hmotnosti) nedostatečná.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolémie jako doplněk diety a jiných forem hypolipidemické léčby (např. aferéza LDL) nebo v případech, kdy tato forma léčby není vhodná.

® Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární mortality a morbidit u pacientů s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s diabetes mellitus, při normálních nebo zvýšených koncentracích cholesterolu, jako doplněk ke korekci jiných rizikových faktorů a jiné kardioprotektivní terapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Rozmezí dávky přípravku ZOCOR je 10–80 mg/den, podávaných perorálně v jedné dávce večer. Úpravu dávkování je v případě potřeby nutno provádět v odstupu minimálně 4 týdnů, na maximální hodnotu 80 mg/den, podávanou v jedné dávce večer. 80mg dávka se doporučuje pouze u nemocných s těžkou hypercholesterolémií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých nebylo dosaženo léčebných výsledků pomocí 40mg dávky (viz bod 4.4).

Hypercholesterolémie

Pacient by měl být ve standardním dietním režimu, zaměřeném na snížení hladiny cholesterolu; tuto dietu musí pacient dodržovat po celou dobu léčby přípravkem ZOCOR. Obvyklá počáteční dávka je 10–20 mg/den podávaná jednorázově večer. U pacientů, u nichž je nutno dosáhnout většího snížení LDL-C (přes 45 %), lze začít s dávkou 20–40 mg/den, podávanou jednorázově večer. Úpravy dávek v případě potřeby je nutno provádět, jak je uvedeno výše.

Homozygotní familiární hypercholesterolémie

Na základě výsledků kontrolované klinické studie je doporučená dávka 40 mg/den přípravku ZOCOR večer nebo 80 mg/den ve třech dílčích dávkách 20 mg, 20 mg a 40 mg večer. ZOCOR je nutno u výše uvedeného typu pacientů užívat jako přídatný způsob léčby k jiným formám léčby (např. aferéza LDL) nebo v případech, kdy nejsou tyto formy léčby k dispozici.

Kardiovaskulární prevence

Obvyklá dávka u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (ICHS, s hyperlipidémií nebo bez ní) je 20–40 mg/den přípravku ZOCOR podávaná v jedné dávce večer. Farmakoterapii lze zahájit současně s úpravou stravy a cvičením. Úpravy dávek v případě potřeby je nutno provádět, jak je uvedeno výše.

Současná terapie

ZOCOR je účinný v monoterapii nebo v kombinované terapii spolu se sekvestranty žlučových kyselin. Dávkování je nutno provádět > 2 hodiny před nebo > 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících cyklosporin, danazol, gemfibrozil nebo jiné fibráty (kromě fenofibrátu) současně s přípravkem ZOCOR, nesmí dávka přípravku ZOCOR překročit 10 mg/den. U pacientů užívajících současně s přípravkem ZOCOR amiodaron nebo verapamil nesmí dávka přípravku ZOCOR překročit 20 mg/den. U pacientů s přípravkem ZOCOR současně užívajících diltiazem nesmí dávka přípravku ZOCOR přesáhnout 40 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Dávkování při renální insuficienci

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností není nutno provádět žádné úpravy dávky. U pacientů s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nutno dávky nad 10 mg/den pečlivě zvážit a jsou-li nutné, podávat je opatrně.

Použití u starších pacientů

Úprava dávky není nutná.

Použití u dětí a dospívajících (10 až 17 let věku)

U dětí a dospívajících (chlapci Tannerova stupně II a vyššího a dívky, které jsou alespoň jeden rok po první menstruaci, 10 až 17 let věku) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií je obvyklá doporučená výchozí dávka 10 mg jednou denně večer. Dětem a dospívajícím musí být před zahájením

léčby simvastatinem předepsána standardní dieta snižující cholesterol; tuto dietu je nutno dodržovat i v průběhu léčby simvastatinem.

Doporučené rozmezí dávek je 10 až 40 mg/den; maximální doporučená dávka je 40 mg/den. Dávky je nutno individualizovat podle doporučeného cíle léčby v souladu s pediatrickými terapeutickými doporučeními (viz body 4.4 a 5.1). Úpravy dávek je nutno činit v intervalech 4 týdnů nebo delších.

Zkušenosti s přípravkem ZOCOR u prepubertálních dětí jsou omezené.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na simvastatin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (např. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorů proteáz HIV, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rhabdomyolýza

Simvastatin, stejně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, občas způsobuje myopatii projevující se ve formě bolesti, bolestivosti svalů nebo jejich slabosti, přičemž hodnoty kreatinkinázy (CK) jsou vyšší než 10násobek horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Někdy může dojít až k rhabdomyolýze s akutním renálním selháním nebo bez něj, se sekundární myoglobinurií; velmi vzácně se vyskytly i případy úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje se zvyšováním inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy v plazmě.

Jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy závisí riziko myopatie/rhabdomyolýzy na dávce. V databázi klinických studií, ve kterých bylo léčeno 41 413 pacientů přípravkem ZOCOR, z nichž 24 747 (přibližně 60 %) bylo zařazeno do studií s mediánem doby sledování nejméně 4 roky, byl výskyt myopatie přibližně 0,03 %, 0,08 % a 0,61 % u 20, 40 a 80 mg/den v uvedeném pořadí. V těchto studiích byly pacienti pečlivě sledováni a některé vzájemně se ovlivňující léčivé přípravky byly vyřazeny.

V klinickém hodnocení, kde byli pacienti s infarktem myokardu v anamnéze léčení přípravkem ZOCOR 80 mg/den (střední hodnota doby sledování 6,7 roku), byla incidence myopatie přibližně 1,0 % v porovnání s 0,02 % u pacientů léčených dávkou 20 mg/den. Přibližně polovina těchto případů myopatie se vyskytla během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1 %.

Měření kreatinkinázy

Hodnoty kreatinkinázy (CK) se nesmí měřit po náročném fyzickém zatížení ani v přítomnosti možné alternativní příčiny zvýšení hodnot CK, protože v takovém případě je interpretace hodnot obtížná. Pokud jsou výchozí hodnoty CK zvýšené (> 5x ULN), je nutno hodnoty po 5–7 dnech přeměřit a potvrdit tak výsledky.

Před léčbou

Všechny pacienty zahajující terapii simvastatinem, nebo ty, u nichž se zvyšuje dávka simvastatinu, je nutno poučit o riziku myopatie a upozornit je, aby okamžitě ohlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest nebo citlivost svalů nebo svalovou slabost.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s predispozicí pro rhabdomyolýzu. Aby byla stanovena referenční hodnota CK, měla by být změřena před začátkem léčby v následujících případech:

- starší pacienti (≥ 65 let)
- ženské pohlaví

- porucha funkce ledvin
- nekontrolovaný hypothyroidismus
- dědičné onemocnění svalů v osobní či rodinné anamnéze
- předchozí zkušenost se svalovou reakcí na statin nebo fibrát
- alkoholová závislost

V takových případech by měl být zvážen poměr prospěchu z léčby k jeho riziku a doporučeno klinické sledování. Jestliže pacient měl již dříve zkušenost se svalovým onemocněním při užívání statinů či fibrátů nebo při léčbě jinými zástupci této skupiny, měla by být zvýšena pozornost. Jestliže hodnota CK výrazně překračuje normální hodnotu ($> 5x$ ULN), léčba by neměla být zahájena.

Během léčby

Jestliže se během léčby statinem objeví bolest, slabost nebo křeče svalů, musí být změřena hodnota CK. Jestliže se tato hodnota bez náročného fyzického zatížení výrazně zvýšila ($> 5x$ ULN), léčba by měla být zastavena. Jestliže jsou svalové symptomy závažné a způsobují denní diskomfort, i pokud je hodnota CK $< 5x$ ULN, může být rozhodnuto o přerušení léčby. Jestliže je podezření na myopatii z jiných příčin, léčba by měla být přerušena.

Jestliže symptomy odezní a CK se vrátí k normálu, může se uvažovat o znovuužívání statinu či zavedení léčby jiným statinem v nižší dávce a po ukončení klinického vyšetření.

U pacientů titrovaných na dávku 80 mg se doporučuje pravidelné stanovování kreatinínázy. Není žádná záruka, že takové sledování zabrání vzniku myopatie.

Terapie simvastatinem může být dočasně přerušena na několik dnů před plánovaným chirurgickým zákrokem.

Opatření ke snížení rizika myopatie způsobené interakcemi léčivých přípravků (viz také bod 4.5)

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje současným užíváním simvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako je itraconazol, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory proteáz HIV, nefazodon), stejně jako s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem (viz bod 4.2).

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je také zvýšené současným užíváním dalších fibrátů nebo současným užíváním amiodaronu nebo verapamilu spolu s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). Toto riziko je zvýšeno současným užíváním diltiazemu se simvastatinem v dávce 80 mg (viz body 4.2 a 4.5). Riziko se také mírně zvyšuje v případě, kdy se současně se simvastatinem v dávce 80 mg podává amlodipin (viz body 4.2 a 4.5). Riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy, může být zvýšeno při současném užívání kyseliny acidové se simvastatinem (viz bod 4.5).

Proto pokud se týče inhibitorů CYP3A4 je současné užívání simvastatinu s itraconazolem, ketokonazolem, inhibitory proteáz HIV, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonom kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nezbytná, musí se po dobu léčby přerušit terapie simvastatinem. Navíc je nutná opatrnost při současném užívání simvastatinu s některými dalšími méně účinnými inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.5). Je nutno se vyvarovat současného užívání grepové šťávy a simvastatinu.

Dávka simvastatinu nesmí u pacientů současně užívajících cyklosporin, danazol nebo gemfibrozil překročit 10 mg denně. Kombinovaného užívání simvastatinu spolu s gemfibrozilem je nutno se vyvarovat, pokud přínos nejspíše nepřeváží zvýšené riziko této lékové kombinace. Přínos kombinovaného použití simvastatinu v dávce 10 mg denně s jinými fibráty (kromě fenofibrátu), cyklosporinem nebo danazolem je nutno důkladně zvážit ve světle možných rizik těchto kombinací (viz body 4.2 a 4.5).

Při předepisování fenofibrátu nebo niacinu (≥ 1 g/den) spolu se simvastatinem je nutná opatrnost, protože oba přípravky mohou při samostatném podání vyvolávat myopatii.

Kombinovaného použití simvastatinu v dávkách vyšších než 20 mg denně spolu s amiodaronem nebo verapamilem je nutno se vyvarovat, pokud klinický přínos nepřeváží zvýšené riziko myopatie (viz body 4.2 a 4.5).

Kombinovanému užívání simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně s diltiazemem je nutno se vyhnout, ledaže by bylo pravděpodobné, že klinický přínos převáží nad rizikem myopatie (viz body 4.2 a 4.5).

Při předepisování amlodipinu se simvastatinem v dávce 80 mg je nutná opatrnost, protože při současném užívání je zde mírně zvýšené riziko myopatie (viz bod 4.5).

Pokud se ukáže nezbytnost této kombinace, pacienti užívající kyselinu fusidovou a simvastatin by měli být pečlivě sledováni (viz bod 4.5). Může se zvážit dočasné přerušení léčby simvastatinem.

Účinky na játra

V klinických studiích bylo u několika dospělých pacientů, jimž byl podáván simvastatin, pozorováno výrazné přetrvávající zvýšení ($> 3x$ ULN = trojnásobek horní hranice normálu) sérových transamináz. Po přerušení nebo ukončení léčby simvastatinem u těchto jedinců obvykle hladiny transamináz zvolna klesaly na úroveň před léčbou.

Doporučuje se provádět jaterní testy před zahájením léčby a poté vždy, když je to z klinického hlediska třeba. Pacienti, u nichž se dávka zvýší na 80 mg, musí podstoupit před zvýšením dávky, 3 měsíce po zvýšení dávky na 80 mg a následně periodicky (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby dodatečné vyšetření. Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin sérových transamináz; u těchto pacientů je nutné vyšetření zopakovat a častěji kontrolovat. Jestliže hladiny transamináz vykazují progresi, zvláště pokud se zvýší na $3x$ ULN a přetrvávají, měl by se lék vysadit.

Přípravek by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří konzumují značná množství alkoholu.

Stejně jako v případě ostatních hypolipidemických přípravků, bylo po terapii simvastatinem hlášeno středně závažné ($< 3x$ ULN) zvýšení hladin sérových transamináz. Tyto změny se objevily brzy po zahájení terapie simvastatinem, byly často přechodného rázu, nebyly doprovázeny žádnými symptomy a léčbu nebylo nutno přerušit.

Intersticiální plicní choroba

U některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiální plicní choroby, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek na váze a horečka). Je-li podezření, že se u pacienta vyvinula intersticiální plicní choroba, je nutno léčbu statiny ukončit.

Použití u dětí a dospívajících (10 až 17 let věku)

Bezpečnost a účinnost simvastatinu u pacientů ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolémií byla hodnocena v kontrolované klinické studii na dospívajících chlapcích Tannerova stupně II a vyššího a na dívkách, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci. Pacienti léčení simvastatinem měli profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu pacientů léčených placebem. **Dávky vyšší než 40 mg nebyly u této populace studovány.** V této omezené kontrolované studii nebyl u dospívajících chlapců a dívek zjištěn žádný detekovatelný účinek na růst nebo pohlavní zrání, ani žádný účinek na délku menstruačního cyklu u dívek. (Viz body 4.2, 4.8 a 5.1.) Dospívající dívka je nutno poučit o vhodných antikoncepčních metodách pro dobu léčby simvastatinem (viz body 4.3 a 4.6). U pacientů ve věku < 18 let nebyla bezpečnost a účinnost studována u doby léčení > 48 týdnů, přičemž dlouhodobé účinky na tělesné, duševní a pohlavní zrání nejsou známy.

Simvastatin nebyl studován u pacientů mladších 10 let, ani u prepubertálních dětí a dívek před první menstruací.

Pomocná látka

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmějí tento přípravek užívat..

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemiky, které mohou v případě samostatného podávání vyvolat myopatii
Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání fibrátů a niacinu (kyseliny nikotinové) (v dávce ≥ 1 g/den). Navíc dochází k farmakokinetické interakci s gemfibrozilem, výsledkem jsou zvýšené plazmatické koncentrace simvastatinu (viz dále *Farmakokinetické interakce* a body 4.2 a 4.4). Pokud se simvastatin a gemfibrozil podávají současně, nejsou k dispozici důkazy o tom, že by riziko myopatie překračovalo souhrn jednotlivých rizik pro každý přípravek. Pro ostatní fibráty nejsou k dispozici odpovídající údaje farmakovigilance a farmakokinetiky.

Farmakokinetické interakce

Předepsaná doporučení pro vzájemně reagující látky jsou shrnuta v tabulce níže (další podrobnosti jsou uvedeny v textu; viz také body 4.2, 4.3 a 4.4).

Lékové interakce související se zvýšeným rizikem myopatie/rhabdomyolýzy

Reagující látky	Předepsaná doporučení
Účinné inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory proteáz HIV Nefazodon	Kontraindikováno podávání se simvastatinem
Gemfibrozil	Vyvarovat se podávání, ale pokud je to nezbytné, nepřekročit dávku 10 mg simvastatinu denně
Cyklosporin Danazol Další fibráty (kromě fenofibrátu)	Nepřekročit dávku 10 mg simvastatinu denně
Amiodaron Verapamil	Nepřekročit dávku 20 mg simvastatinu denně
Diltiazem	Nepřekročit dávku 40 mg simvastatinu denně
Kyselina fusidová	Pacienti by měli být pečlivě sledováni. Může se zvážít dočasné přerušování léčby simvastatinem.
Greповá šťáva	Vyvarovat se požití greповé šťávy během podávání simvastatinu

Účinky jiných léčiv na simvastatin

Interakce zahrnující CYP3A4

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4. Účinné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko rozvoje myopatie a rhabdomyolýzy tím, že během terapie simvastatinem zvyšují koncentrace inhibiční aktivity reduktázy HMG-CoA v plazmě. Mezi tyto inhibitory patří itraconazol, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory proteáz HIV a nefazodon. Současné podávání itraconazolu vedlo k více než desetinásobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové (což je aktivní beta-hydroxykyselinový metabolit). Telithromycin vedl k 11násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, inhibitory proteáz HIV a nefazodonem jsou proto kontraindikovány. Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, je nutno během léčby terapii simvastatinem vysadit. Při kombinování simvastatinu s některými méně účinnými inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4) je nutno postupovat opatrně.

Cyklosporin

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání cyklosporinu, zvláště ve spojení s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.4). Dávka simvastatinu proto nesmí překročit 10 mg denně u pacientů, kteří dostávají i cyklosporin. Přestože mechanismus není zcela prozkoumán, cyklosporin ukázal zvýšení hodnoty AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Ke zvýšení hodnoty AUC kyseliny simvastatinové dochází nejspíše částečně v důsledku inhibice CYP3A4.

Danazol

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je zvýšeno při současném podávání danazolu s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje hodnotu AUC kyseliny simvastatinové 1,9násobně, nejspíše v důsledku inhibice glukuronidační dráhy (viz body 4.2 a 4.4).

Amiodaron

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je zvýšeno při současném podávání amiodaronu při vyšších dávkách simvastatinu (viz bod 4.4). V klinické studii byla myopatie popsána u 6 % pacientů se simvastatinem v dávce 80 mg spolu s amiodaronem. Proto dávka simvastatinu nesmí u pacientů léčených současně amiodaronem překročit 20 mg denně, ledaže by klinický přínos pravděpodobně převážil nad zvýšeným rizikem myopatie a rhabdomyolýzy.

Blokátory vápníkového kanálu

- *Verapamil*

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je při současném podávání verapamilu a simvastatinu v dávce 40 nebo 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání s verapamilem k 2,3násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka simvastatinu proto nesmí u pacientů s kombinovanou terapií verapamilem překročit 20 mg denně, pokud klinický přínos nepřeváží zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

- *Diltiazem*

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je při současném podávání diltiazemu a simvastatinu v dávce 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Riziko myopatie u pacientů užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebylo současným podáváním diltiazemu zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání diltiazemu k 2,7násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka simvastatinu proto nesmí překročit 40 mg denně u pacientů s kombinovanou terapií diltiazemem, pokud klinický přínos nepřeváží zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

- *Amlodipin*

Pacienti léčení amlodipinem současně se simvastatinem v dávce 80 mg mají lehce zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie u pacientů užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebylo současným užíváním amlodipinu zvýšeno. Ve farmakokinetické studii způsobilo podávání amlodipinu 1,6násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Kyselina fusidová

Při současném užívání kyseliny fusidové se statiny, včetně simvastatinu, může být zvýšeno riziko myopatie. Při užívání simvastatinu byly hlášeny ojedinělé případy rhabdomyolýzy. Může se zvážit dočasné přerušení léčby simvastatinem. Pokud se ukáže nezbytnost této kombinace, pacienti užívající kyselinu fusidovou a simvastatin by měli být pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Grepová šťáva

Grepová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Současné podávání velkých množství (více než litr denně) grepové šťávy a simvastatinu vedlo k 7násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové. Příjem 240 ml grepové šťávy ráno a simvastatinu večer také vedl k 1,9násobnému zvýšení. Proto je nutno se vyvarovat konzumace grepové šťávy během léčby simvastatinem.

Účinky simvastatinu na farmakokinetiku jiných léčiv

Simvastatin nemá inhibiční účinek na cytochrom P450 3A4. Neočekává se proto, že by simvastatin ovlivňoval plazmatické koncentrace látek biotransformovaných prostřednictvím cytochromu P450 3A4.

Perorální antikoagulancia

Ve dvou klinických studiích, jedné provedené u zdravých dobrovolníků a druhé u pacientů s hypercholesterolémií, simvastatin v dávce 20–40 mg/den mírně potencoval účinek kumarinových antikoagulancií: protrombinový čas, uváděný jako mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio, INR), se zvýšil z výchozí hodnoty 1,7 na 1,8 a z 2,6 na 3,4 ve studiích s dobrovolníky a pacienty. Byly popsány velmi vzácné případy zvýšených hodnot INR. U pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia je nutno protrombinový čas stanovit ještě před zahájením léčby simvastatinem a v časné fázi léčby dostatečně často na to, aby se vyloučila statisticky významná změna protrombinového času. Při zjištění stabilních hodnot protrombinového času lze protrombinový čas monitorovat v intervalech, které jsou obvykle doporučeny pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Pokud se dávka simvastatinu změní nebo vysadí, je nutno postup opakovat. Terapie simvastatinem nebyla spojena s krvácením ani se změnami protrombinového času pacientů, kteří neužívali antikoagulancia.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

ZOCOR je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Byly získány ojedinělé zprávy o vrozených anomáliích po nitroděložní expozici inhibitorům reduktázy HMG-CoA. V analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství, u nichž došlo v prvním trimestru k expozici přípravku ZOCOR nebo jinému velmi podobnému inhibitoru reduktázy HMG-CoA, však byla incidence vrozených anomálií srovnatelná s hodnotou zjištěnou ve všeobecné populaci. Tento počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostatečný k vyloučení 2,5násobného nebo většího nárůstu vrozených anomálií vůči základní hodnotě incidence.

I když nejsou k dispozici důkazy o tom, že by se incidence vrozených anomálií u potomků pacientů užívajících ZOCOR nebo jiný velmi podobný inhibitor reduktázy HMG-CoA lišila od hodnoty pozorované ve všeobecné populaci, může léčba matky přípravkem ZOCOR snížit koncentrace mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu, u plodu. Ateroskleróza je chronický proces a pouhé vysazení hypolipidemik během těhotenství by mělo mít malý dopad na dlouhodobé riziko v souvislosti s primární hypercholesterolémií. Z těchto důvodů se ZOCOR nesmí podávat těhotným

ženám, ženám, které se snaží otěhotnět nebo u nich lze těhotenství předpokládat. Léčbu přípravkem ZOCOR je nutno po dobu těhotenství nebo do vyloučení těhotenství přerušit (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda simvastatin nebo jeho metabolity jsou vylučovány do lidského mléka. Protože do lidského mléka se vylučuje mnoho látek a pro potenciální závažné nežádoucí reakce ženy užívající ZOCOR nesmějí své děti kojit (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ZOCOR nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je však nutno vzít v úvahu skutečnost, že vzácně byly po uvedení přípravku na trh popsány závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Častost následujících nežádoucích účinků, které byly popsány během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh, se uvádí podle jejich výskytu ve velkých, dlouhodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích včetně studií HPS a 4S zahrnujících 20 536 (HPS) a 4 444 pacientů (4S) (viz bod 5.1). V případě studie HPS byly zaznamenány pouze závažné příhody jakož i myalgie, zvýšení sérových transamináz a CK. V případě studie 4S byly zaznamenány všechny nežádoucí příhody uvedené dále. Pokud byl v těchto studiích výskyt nežádoucích příhod při podávání simvastatinu nižší než při placebo nebo stejný jako při placebo, a pokud byly kauzální příhody podobně spontánně hlášeny, jsou tyto příhody klasifikovány jako "vzácné".

Ve studii HPS (viz bod 5.1) zahrnující 20 536 pacientů užívajících ZOCOR v dávce 40 mg/den (n = 10 269) nebo placebo (n = 10 267) byly profily bezpečnosti u pacientů léčených přípravkem ZOCOR 40 mg a pacientů užívajících placebo po střední hodnotu doby 5 let studie srovnatelné. Četnost vysazení v důsledku nežádoucích účinků byla srovnatelná (4,8 % u pacientů užívajících ZOCOR 40 mg ve srovnání s 5,1 % u pacientů užívajících placebo). Incidence myopatie u pacientů užívajících ZOCOR 40 mg byla < 0,1 %. Ke zvýšení transamináz (> 3x ULN potvrzená opakovaným vyšetřením) došlo u 0,21 % (n = 21) pacientů užívajících ZOCOR 40 mg ve srovnání s 0,09 % (n = 9) pacientů užívajících placebo.

Frekvence nežádoucích účinků je řazena následujícím způsobem: velmi časté (> 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), málo časté (≥ 1/1 000, < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Vícenásobná vyšetření:

Vzácné: zvýšení sérových transamináz (alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, γ -glutamyltranspeptidázy) (viz bod 4.4 *Účinky na játra*), zvýšení alkalické fosfatázy; zvýšení hodnot kreatinínázy v séru (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: anémie

Poruchy nervového systému:

Vzácné: bolesti hlavy, parestezie, závrať, periferní neuropatie

Velmi vzácné: poruchy paměti

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: zácpa, bolest břicha, flatulence, dyspepsie, průjem, nevolnost, zvracení, pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Vzácné: vyrážka, pruritus, alopecie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:

Vzácné: myopatie, rhabdomyolýza (viz bod 4.4), myalgie, svalové křeče

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Vzácné: astenie

Vzácně byl popsán zjevný syndrom přecitlivělosti, který zahrnoval některé z následujících projevů: angioedém, syndrom připomínající lupus, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitida, vaskulitida, trombocytopenie, eozinofilie, zvýšení hodnot ESR, artritida a artralgie, urtikarie, fotosenzitivita, horečka, návaly horka, dyspnoe a pocit nevolnosti.

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: hepatitida/žloutenka

Velmi vzácné: jaterní selhání

Psychiatrické poruchy:

Velmi vzácné: nespavost

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:

- poruchy spánku včetně nespavosti a nočních můr
- ztráta paměti
- sexuální dysfunkce
- deprese
- výjimečné případy intersticiální plicní choroby, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

Děti a dospívající (10 až 17 let věku)

Ve 48týdenní studii na dětech a dospívajících (chlapci Tannerova stupně II a vyššího a dívky, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci, 10 až 17 let věku) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (n = 175) byl profil bezpečnosti a snášenlivosti ve skupině léčené přípravkem ZOCOR obecně podobný profilu ve skupině léčené placebem. Dlouhodobé účinky na tělesné, duševní a pohlavní zrání nejsou známy. O léčbě delší než 1 rok nejsou v současnosti k dispozici žádné údaje. (Viz body 4.2, 4.4 a 5.1.)

4.9 Předávkování

Dosud bylo hlášeno několik případů předávkování; maximální přijatá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků. Pro případ předávkování není k dispozici žádná konkrétní léčba. V takovém případě je nutno přijmout symptomatická a podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy

ATC kód: C10AA01

Po perorálním podání je simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzován v játrech na příslušnou formu aktivní β -hydroxykyseliny, která účinně inhibuje HMG-CoA reduktázu (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázu). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Ukázalo se, že ZOCOR snižuje normální i zvýšené hladiny LDL-C. LDL se tvoří z lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL) a k jeho katabolismu dochází převážně prostřednictvím LDL receptorů s vysokou afinitou. Mechanismus snižování hladin LDL přípravkem ZOCOR může zahrnovat jak snižování hladin VLDL cholesterolu (VLDL-C), tak i indukci receptoru LDL s výsledným snížením produkce a zvýšeným katabolismem LDL-C. Během léčby přípravkem ZOCOR dochází

i k podstatnému snížení hladin apolipoproteinu B. Kromě toho ZOCOR mírně zvyšuje hladiny HDL-C a snižuje plazmatické hladiny TG. V důsledku těchto změn dochází ke snížení poměrů total-C/HDL-C a LDL-C/HDL-C.

Vysoké riziko ischemické choroby srdeční nebo stávající ischemická choroba srdeční

Ve studii HPS (Heart Protection Study) byl účinek léčby přípravkem ZOCOR hodnocen u 20 536 pacientů (ve věku 40–80 let), bez hyperlipidémie nebo s ní, a s ischemickou chorobou srdeční, jiným okluzivním tepenným postižením nebo s diabetes mellitus. V této studii bylo 10 269 pacientů léčeno přípravkem ZOCOR v dávce 40 mg/den a 10 267 nemocných dostávalo placebo po střední hodnotu doby 5 let. Při výchozím vyšetření vykázalo 6 793 pacientů (33 %) koncentrace LDL-C nižší než 116 mg/dl; 5 063 (25 %) hodnoty mezi 116 a 135 mg/dl a 8 680 pacientů (42 %) hodnoty nad 135 mg/dl.

Léčba přípravkem ZOCOR v dávce 40 mg/den ve srovnání s placebem významně snížila riziko mortality ze všech příčin (1 328 [12,9 %] u pacientů léčených simvastatinem versus 1 507 [14,7 %] u pacientů s placebem; $p = 0,0003$), a to v důsledku 18% snížení koronární smrti (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; snížení absolutního rizika o 1,2 %). Pokles výskytu smrti z nevasculárních příčin nedosáhl statistické významnosti. ZOCOR také snížil riziko závažných koronárních příhod (souhrnný hodnocený parametr nefatálního IM nebo smrti v důsledku ICHS) o 27 % ($p < 0,0001$). ZOCOR snížil potřebu koronární revaskularizace (včetně koronárního bypassu nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiky) a periferních a jiných nekoronárních revaskularizačních výkonů o 30 % ($p < 0,0001$) a 16 % ($p = 0,006$) (v uvedeném pořadí). ZOCOR snížil riziko cévních mozkových příhod o 25 % ($p < 0,0001$), tento výsledek lze připsat 30% snížení výskytu ischemických cévních mozkových příhod ($p < 0,0001$). Navíc v podskupině pacientů s diabetem snížil ZOCOR riziko rozvoje makrovaskulárních komplikací včetně periferních revaskularizačních procedur (operace nebo angioplastika), amputací dolních částí končetin nebo vředů na dolních částech končetin o 21 % ($p = 0,0293$). Úměrné snížení výskytu příhod bylo v každé podskupině pacientů podobné, včetně podskupiny bez jedinců ischemické choroby srdeční, ale s postižením cerebrovaskulárních nebo periferních tepen, mužů i žen, a to jedinců ve věku pod i nad 70 let při vstupu do studie, s hypertenzí nebo bez ní, a hlavně jedinců se vstupní koncentrací LDL cholesterolu pod 3,0 mmol/l.

Ve studii Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) byl hodnocen účinek léčby přípravkem ZOCOR na celkovou mortalitu u 4 444 pacientů s ICHS a výchozí hodnotou celkového cholesterolu 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). V této multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii byli nemocní s anginou pectoris nebo prodělaným infarktem myokardu (IM) léčeni dietou, standardní péčí a buď přípravkem ZOCOR 20–40 mg/den ($n = 2 221$) nebo placebem ($n = 2 223$) s mediánem trvání 5,4 roku. ZOCOR snížil riziko smrti o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko smrti pro ICHS se snížilo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %). Přípravek ZOCOR snižoval riziko smrti o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko smrti v důsledku ischemické choroby srdeční bylo sníženo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %). Přípravek ZOCOR rovněž snižoval riziko velké koronární příhody (smrt v důsledku ischemické choroby srdeční plus v nemocnici ověřený a tichý nefatální infarkt myokardu) o 34 %. Dále přípravek ZOCOR významně snižoval riziko fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod (mrtvice a přechodná ischemická příhoda) o 28 %. U nekardiovaskulární mortality nebyl mezi skupinami žádný statisticky významný rozdíl.

Primární hypercholesterolémie a kombinovaná hyperlipidémie

Ve studiích srovnávajících účinnost a bezpečnost simvastatinu v dávce 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg denně u pacientů s hypercholesterolémií bylo dosaženo středních hodnot snížení LDL-C o 30 %, 38 %, 41 % a 47 %. Ve studiích s pacienty s kombinovanou (smíšenou) hyperlipidémií, kteří dostávali simvastatin v dávce 40 mg a 80 mg, medián snížení triglyceridů byl 28, respektive 33 % (u placeba o 2 %). Střední hodnoty zvýšení hladin HDL-C byly 13, respektive 16 % (u placeba 3 %).

Klinické studie na dětech a dospívajících (10 až 17 let věku)

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 175 pacientů (99 chlapců Tannerova stadia II a vyššího a 76 dívek, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci) ve věku 10 až 17 let (střední hodnota věku 14,1 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (heFH) randomizováno do

skupiny léčené simvastatinem nebo placebem po dobu 24 týdnů (základní studie). Zařazení do studie vyžadovalo výchozí hodnoty LDL-C mezi 160 a 400 mg/dl a alespoň jednoho rodiče s hladinou LDL-C >189 mg/dl. Dávkování simvastatinu (jednou denně večer) bylo 10 mg prvních 8 týdnů, 20 mg druhých 8 týdnů a následně 40 mg. Ve 24týdenním pokračování si pokračování v léčbě zvolilo 144 pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg simvastatinu nebo placebo.

Přípravek ZOCOR významně snižoval plazmatické hladiny LDL-C, TG, a Apo B. Výsledky pokračování po 48 týdnech byly srovnatelné s výsledky základní studie.

Po 24 týdnech léčby byla střední hodnota dosažených hodnot LDL-C 124,9 mg/dl (rozpětí: 64,0 až 289,0 mg/dl) ve skupině léčené přípravkem ZOCOR v dávce 40 mg v porovnání s 207,8 mg/dl (rozpětí: 128,0 až 334,0 mg/dl) ve skupině léčené placebem.

Po 24 týdnech léčby simvastatinem (se zvyšováním dávky z 10 a 20 mg na 40 mg denně v 8týdenních intervalech) přípravek ZOCOR snižoval střední hodnoty LDL-C o 36,8 % (placebo: 1,1% vzestup výchozích hodnot), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) a medián hladin TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) a zvyšoval střední hodnoty hladin HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dlouhodobé přínosy přípravku ZOCOR na kardiovaskulární příhody u dětí s heFH nejsou známy.

Bezpečnost a účinnost dávek nad 40 mg denně nebyly u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolémií studovány. Dlouhodobá účinnost léčby simvastatinem v dětství na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla zjišťována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatin je inaktivní lakton, který se *in vivo* snadno hydrolyzuje na odpovídající beta-hydroxykyselinu, účinný inhibitor HMG-CoA reduktázy. K hydrolyze dochází hlavně v játrech, tempo hydrolyzy v lidské plazmě je velmi pomalé.

Farmakokinetické vlastnosti byly hodnoceny u dospělých. Farmakokinetické údaje u dětí a dospívajících nejsou k dispozici.

Vstřebávání

U lidí se simvastatin dobře vstřebává a prochází rozsáhlou biotransformací v játrech při prvním průchodu. Metabolismus v játrech závisí na průtoku krve játry. Játra jsou primárním místem přeměny aktivní formy. Dostupnost beta-hydroxykyseliny v systémovém oběhu po perorální dávce simvastatinu dosáhla méně než 5 % dávky. Maximální plazmatické koncentrace aktivních inhibitorů je dosaženo přibližně 1–2 hodiny po podání simvastatinu. Současný příjem jídla vstřebávání neovlivňuje.

Farmakokinetika jednorázových a opakovaných dávek simvastatinu neprokázala hromadění léku po opakovaných dávkách.

Distribuce

Vazba simvastatinu a jeho aktivního metabolitu na bílkoviny je více než 95 %.

Vylučování

Simvastatin je substrátem CYP 3A4 (viz bod 4.3 a 4.5). Hlavními metabolity simvastatinu v lidské plazmě jsou beta-hydroxykyselina a čtyři další aktivní metabolity. Po perorální dávce radioaktivního simvastatinu podané člověku se 13 % radioaktivity vyloučilo močí a 60 % stolicí do 96 hodin. Množství zachycené ve stolici představuje ekvivalent vstřebaného léku vyloučeného do žluči i nevstřebaný lék. Po intravenózní injekci beta-hydroxykyselinového metabolitu je poločas 1,9 hodin. V moči se vyloučilo ve formě inhibitorů průměrně pouze 0,3 % i.v. dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Na základě klasických studií farmakodynamiky, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a kancerogenity u zvířat bylo zjištěno, že u pacientů není nutno z hlediska farmakologických

mechanismů předpokládat další rizika. Při maximálně tolerovaných dávkách u potkana a králíka nevedlo podávání simvastatinu k malformacím plodu, neměl žádný vliv na plodnost, ani na reprodukční funkci a vývoj novorozenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

butylhydroxyanisol (E320)

kyselina askorbová (E300)

monohydrát kyseliny citronové (330)

mikrokrytalická celulóza (E460)

předbobtnalý škrob

magnesium-stearát (E572)

monohydrát laktosy

Potah tablety

hypromelosa (E464)

hyprolosa (E463)

oxid titaničitý (E171)

mastek (E553b)

žlutý oxid železitý (E172) (10- a 20mg tablety)

červený oxid železitý (E172) (10-, 20- a 40mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

14, 28 nebo 98 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN HAARLEM

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

ZOCOR 10 mg – 31/155/92-A/C

ZOCOR 20 mg – 31/155/92-B/C

ZOCOR FORTE 40 mg – 31/155/92-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12.2.1992 / 19.3.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU: 10/02/2010