

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	8600024
Разрешение №	72705 14-08-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зокор 20 mg филмирани таблетки
Zocor 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg симвастатин (simvastatin).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 141,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълтокафява елипсовидна филмирана таблетка с надпис „MSD 740“ от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Зокор е показан за лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диета, когато повлияването от диетата не е достатъчно и отговорът на други нефармакологични мерки (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) не е адекватен.

Зокор е показан за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ), като допълнение към диета и други липидопонижаващи терапии (напр. LDL афереза) или ако такива терапии не са подходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с изявено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнение към корекцията на други рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката на симвастатин варира от 5 до 80 mg дневно, приета като еднократна перорална доза вечер. Когато е необходимо, коригирането на дозата се прави през интервали от не по-малко от 4 седмици, до максимална доза от 80 mg дневно, приета като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg Зокор се



препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск за сърдечно-съдови усложнения, при които терапевтичните цели не са постигнати с по-ниски дози и в случай, че очакваната полза надвишава потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.1)

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, преди прилагането на Зокор, и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лечението със Зокор.

Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, която се приема като еднократна доза вечер. При пациенти, при които е необходимо голямо намаляване на LDL-холестерола (повече от 45 %) може да се започне с доза 20-40 mg дневно, която се приема като еднократна доза вечер. Ако се налагат корекции на дозата, трябва да се направят както е посочено по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

На базата на резултати от контролирано клинично проучване, препоръчителната начална доза при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е Зокор 40 mg дневно вечер. Зокор трябва да се използва като допълнение към други липидопонижаващи терапии (напр. LDL афереза) при тези пациенти или ако такива терапии не са налични.

При пациенти, приемащи ломитапид едновременно със Зокор, дозата на Зокор не трябва да превишава 40 mg дневно (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Обичайната доза на Зокор е 20 до 40 mg дневно, приета като еднократна доза вечер при пациенти с висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС, със или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия може да започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако се налагат корекции на дозата, трябва да се направят както е посочено по-горе.

Придружаваща терапия

Зокор е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини. Приемът на дозата трябва да бъде или > 2 часа преди или > 4 часа след приема на секвестранти на жлъчните киселини.

При пациенти, приемащи Зокор едновременно с фибрати, други освен гемфиброзил (вж. точка 4.3) или фенофибрат, дозата на Зокор не трябва да превишава 10 mg дневно. При пациенти, приемащи Зокор заедно с амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем или продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир, дозата на Зокор не трябва да превишава 20 mg дневно. (вж. точки 4.4 и 4.5)

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) дози, превишаващи 10 mg дневно, трябва внимателно да бъдат обсъдени и ако се приеме, че са необходими, да бъдат прилагани с голямо внимание.



Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

За деца и юноши (момчета II степен по Танер и нагоре и момичета, които са поне една година след първата им менструация на възраст 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната обичайна начална доза е 10 mg веднъж дневно вечер. Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета преди започване на лечението със симвастатин; тази диета трябва да продължи и по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителният дозов интервал е 10-40 mg дневно, максималната препоръчителна доза е 40 mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани, според препоръчаната цел на терапията съгласно препоръките за педиатрично лечение (вж. точки 4.4 и 5.1). Коригиране на дозата трябва да се прави през интервал от 4 седмици или повече.

Опитът със Зокор при деца преди пубертета е ограничен.

Начин на приложение

Зокор е предназначен за перорално приложение. Зокор може да бъде прилаган като еднократна доза вечер.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на ломитапид със Зокор в дози > 40 mg при пациенти с ХоФХ (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Симвастатин, както и други инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата, понякога причиняват миопатия, която се проявява като мускулна болка, болезненост или слабост, свързани с покачване на нивата на креатин киназата (СК) повече от 10 пъти над горната граница на нормата (ГГН). Миопатията понякога се изразява с рабдомиолиза, със или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, и в много редки случаи е настъпил фатален изход. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA редуктазен инхибитор в



плазмата (като повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), които може да се дължат отчасти на взаимодействащи лекарствени продукти, които повлияват метаболизма и/или транспортните пътища на симвастатин (вж. точка 4.5).

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза показва зависимост от дозата. В база данни от клинично изпитване, в което 41 413 пациенти са лекувани със Зокор, 24 747 (приблизително 60 %) от тях са включени в проучвания с медиана на проследяването от поне 4 години, честотата на миопатия е приблизително 0,03 %, 0,08 % и 0,61 % за дозите от 20, 40 и 80 mg дневно съответно. В тези клинични изпитвания пациентите са внимателно проследявани и някои лекарствени продукти, участващи в лекарствени взаимодействия, са изключени.

В клинично изпитване, в което пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда са лекувани със Зокор 80 mg дневно (медиана на проследяването 6,7 години), честотата на миопатия е приблизително 1,0 %, сравнено с 0,02 % при пациентите на лечение с доза от 20 mg дневно. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са настъпили през първата година от лечението. Честотата на развитие на миопатия през всяка следваща година от лечението е приблизително 0,1 % (вж. точки 4.8 и 5.1).

При пациенти на лечение със симвастатин 80 mg, рискът от миопатия е по-висок, отколкото при пациенти на лечение с други статини със сходна ефикасност по отношение на понижаването на LDL-C. Следователно дозата Зокор 80 mg трябва да се използва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, при които с по-ниски дози не са постигнати терапевтичните цели и в случай, че очакваната полза надвишава потенциалните рискове. При пациенти, приемащи симвастатин 80 mg, при които се налага прием и на лекарствен продукт, участващ в лекарствени взаимодействия, трябва да се използва по-ниска доза на симвастатин или алтернативно лечение с друг статин, който е с по-нисък потенциал за лекарствени взаимодействия (вж. по-долу *Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия на продукта* и точки 4.2, 4.3 и 4.5).

В клинично изпитване, при което пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване са лекувани със симвастатин 40 mg дневно (медиана на проследяването 3,9 години), честотата на миопатия е приблизително 0,05 % при некитайци (n=7 367), сравнено с 0,24 % при китайци (n=5 468). Тъй като в това клинично изпитване от азиатското население са оценени само китайци, при предписване на симвастатин на пациенти от Азия трябва да се подхожда с повишено внимание и да се употребява най-ниската доза, ако е необходимо.

Понижена функция на транспортните протеини

Понижената функция на чернодробните транспортни протеини OATP може да увеличи системната експозиция към симвастатинова киселина и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Понижената функция може да се появи в резултат на инхибиране от взаимодействащи лекарства (напр. циклоспорин) или при пациенти, които носят генотип SLCO1B1 c.521T> C.

Пациентите, носещи генен алел SLCO1B1 (c.521T> C) с кодиране за по-малко активен OATP1B1 протеин, имат повишена системна експозиция към симвастатинова киселина и повишен риск от миопатия. Рискът от миопатия, свързана с висока доза (80 mg) симвастатин, е общо около 1 % без проведени генетични тестове. Въз основа на резултатите от SEARCH изпитването, хомозиготни носители на С алел (наричани също CC), лекувани с 80 mg, имат 15 % риск от развитие на миопатия в рамките на една година, докато рискът при хетерозиготни носители на С алела (CT) е 1,5 %. Съответният риск е 0,3 % при пациенти, които имат най-често срещания генотип (TT) (вж. точка 5.2). Определянето на генотипа за присъствието на алела С трябва да се счита като част от оценката на съотношението полза/риск, където е възможно, преди предписването на симвастатин 80 mg за отделни



пациенти и трябва да се избягват високи дози при открити носители на СС генотип. Въпреки това, липсата на този ген при определяне на генотипа не изключва развитието на миопатия.

Определяне на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други вероятни алтернативни причини за повишение на СК, тъй като в тези случаи интерпретацията на установените стойности е затруднена. Ако изходните стойности на СК са значително повишени (> 5 пъти ГН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.

Преди началото на лечението

Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин, както и тези, при които дозата на симвастатин е била увеличена, следва да бъдат уведомени за съществуващия риск от миопатия, както и да им се разясни, че е необходимо незабавно да съобщават за всяка необяснима болка в мускулите, болезненост или слабост.

Особено внимание трябва да се обърне на пациентите с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. С цел да се установи изходната стойност на СК за референтна оценка, тя трябва да бъде измерена преди началото на лечението при следните случаи:

- Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години).
- Женски пол.
- Бъбречно увреждане.
- Неконтролиран хипотиреоидизъм.
- Предхождаща индивидуална или фамилна анамнеза за мускулни нарушения.
- Предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при използването на статини или фибрати.
- Злоупотреба с алкохол.

При тези ситуации, рискът от провеждане на лечение трябва да се оценява във връзка с вероятните благоприятни резултати, като се препоръчва клинично мониториране. В случай че при пациента са наблюдавани проблеми с мускулите при предхождащо прилагане на фибрат или статин, то лечението с друг представител на този клас трябва да се започне с повишено внимание. Ако стойностите на СК са значително повишени в началото (> 5 пъти ГН), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Стойностите на СК трябва да се определят, в случай че при пациента се появят оплаквания от болка в мускулите, слабост или крампи по време на лечението със статин. Лечението трябва да се прекрати, ако се установи значително повишение на стойностите на СК (> 5 пъти ГН) без да има тежки физически натоварвания. Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори ако стойностите на СК са < 5 пъти ГН, трябва да се обсъди прекратяване на лечението. Ако се подозира по някаква причина миопатия, лечението трябва да се прекрати.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини (вж. точка 4.8).

Ако симптомите отшумят и нивата на СК се възстановят до нормалните, възможно е да се обърне отново към повторно лечение с този или алтернативен статин при най-ниска доза и строго мониториране.



По-висок процент на миопатия е наблюдаван при пациенти с титриране на дозата до 80 mg симвастатин (вж. точка 5.1). Препоръчва се периодично определяне на стойностите на СК, тъй като те могат да бъдат полезни при идентифициране на субклинични случаи на миопатия. Няма доказателство, че такова мониториране ще предотврати миопатия.

Лечението със симвастатин трябва да бъде прекратено временно за няколко дни преди планирана голяма оперативна интервенция, както и в случаите на последващи големи медицински или хирургични интервенции.

Мерки за понижаване на риска от изява на миопатия, предизвикана от взаимодействие с други лекарствени продукти (вж. също точка 4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значително повишен, когато симвастатин се прилага едновременно с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарствени продукти, съдържащи кобицистат), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Употребата на тези лекарствени продукти е противопоказана (вж. точка 4.3).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза също нараства при едновременна употреба на амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с определени дози симвастатин (вж. точки 4.2 и 4.5). Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременно лечение с фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). При пациенти с ХоФХ, рискът може да се повиши при едновременната употреба на ломитапид със симвастатин.

Следователно относно СYP3A4 инхибиторите, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Ако лечението с мощни СYP3A4 инхибитори (средства, които повишават площта под кривата (AUC) приблизително 5 пъти или повече) не може да се избегне, лечението със симвастатин трябва да се спре (и да се обмисли употребата на алтернативен статин), докато продължава приемът на тези лекарствени продукти. Освен това трябва да се внимава, когато се комбинира симвастатин с други, не толкова мощни инхибитори на СYP3A4 като флуконазол, верапамил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на симвастатин и сок от грейпфрут трябва да се избягва.

Употребата на симвастатин с гемфиброзил е противопоказана (вж. точка 4.3). Поради повишения риск от миопатия и рабдомиолиза, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи симвастатин заедно с други фибрати, с изключение на фенофибрат (вж. точки 4.2 и 4.5). Предписването на симвастатин с фенофибрат трябва да се извършва с повишено внимание, тъй като всеки един от тези агенти може да причини миопатия, когато се приема самостоятелно.

Симвастатин не трябва да се приема едновременно с фузидова киселина за системна употреба или в рамките на 7 дни от прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е считана за крайно необходима, лечението със статин трябва да бъде преустановено по време на лечението с фузидова киселина. Налице са съобщения за рабдомиолиза (включително и смъртни случаи) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва незабавно да потърсят медицинска помощ, ако почувстват някакви симптоми като мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статин може да се поднови 7 дни след последната доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, където се налага продължителна системна употреба на фузидова киселина, напр. при лечение на тежки



инфекции, необходимостта от едновременната употреба на симвастатин и фузидова киселина трябва да бъде обмислена на индивидуална основа и само под стриктно лекарско наблюдение.

Едновременната употреба на симвастатин в дози, по-високи от 20 mg дневно с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем трябва да се избягва. При пациенти с ХоФХ, едновременната употреба на симвастатин в дози по-големи от 40 mg дневно с ломитапид трябва да се избягва (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Пациентите, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определяни като умерено мощни инхибитори на CYP3A4, особено във високи дози симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия. Може да се наложи коригиране на дозата на симвастатин при едновременно приложение на симвастатин с умерено мощни инхибитори на CYP3A4 (агенти, увеличаващи AUC приблизително 2 до 5 пъти). За някои определени умерени инхибитори на CYP3A4 като дилтиазем, максималната препоръчителна доза на симвастатин е 20 mg (вж. точка 4.2).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и grazoprevir), може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия; следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата симвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и grazoprevir със симвастатин не е проучено; все пак дозата на симвастатин не трябва да надвишава **20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir** (вж. точка 4.5).

Рядко случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързвани с едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно), всеки един от които може да причини миопатия в случай че се прилага самостоятелно.

В клинично изпитване (медиана на проследяването 3,9 години), включващо пациенти с висок риск за сърдечно-съдово заболяване и с добре контролирани нива на LDL-C, лекувани със симвастатин 40 mg дневно със или без езетимиб 10 mg не е имало допълнителна полза върху сърдечно-съдовите резултати при добавянето на ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно). Следователно, лекарите обмислящи комбинирано лечение със симвастатин и ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно), или продукти, съдържащи ниацин, трябва внимателно да оценят потенциалните ползи и рискове и трябва внимателно да проследяват пациентите за признаци и симптоми на мускулна болка, болезненост или слабост, особено по време на първите месеци от лечението и когато дозата на някои от тези продукти се увеличава. Освен това, честотата на миопатия в това изпитване е приблизително 0,24 % при китайци, лекувани или със симвастатин 40 mg, или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg, сравнено с 1,24 % при китайци, лекувани със симвастатин 40 mg, или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg, на които е приложено едновременно никотинова киселина/ларопипрант 2 000 mg/40 mg с удължено освобождаване. Въпреки че в това клинично изпитване са оценени само китайци от азиатското население, тъй като честотата на миопатия е по-висока при китайци, отколкото при некитайци, едновременното приложение на симвастатин с ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно) не се препоръчва при азиатци.

Аципимокс е структурно свързан с ниацин. Въпреки, че аципимокс не е проучван, рискът от мускулна токсичност може да бъде сходен с този при ниацин.



Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) едновременно прилагани с даптомицин. Необходимо е повишено внимание, когато се предписват HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с даптомицин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилагат самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на Зокор при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Консултирайте се с информацията за предписване на даптомицин, за да получите допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) и за допълнителни указания, свързани с мониторирането. (Вижте точка 4.5)

Миастения гравис и очна миастения

В няколко случая е докладвано, че статините предизвикват *de novo* или задълбочаване на вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Зокор трябва да се прекрати в случай на влошаване на симптомите. Докладвани са рецидиви, когато същият или различен статин е бил приет отново.

Чернодробни ефекти

При клинични проучвания са наблюдавани персистиращи покачвания (до > 3 пъти ГГН) на нивата на серумните трансаминази при малък брой възрастни пациенти, които са получавали симвастатин. Когато терапията е била прекъсвана или спирана при тези пациенти, нивата на трансаминазите са спадали постепенно до предтерапевтичните.

Препоръчително е провеждането на функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и след това, когато е клинично показано. При пациентите, при които дозата е увеличена до 80 mg, трябва да се направи допълнително изследване преди увеличението, 3 месеца след увеличението до 80 mg, и след това периодично по време на лечението (напр. на 6 месеца) през първата година на лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които се наблюдава покачване на серумните нива на трансаминазите, и при такива пациенти, изследването би трябвало да се повтори своевременно и след това да се извършва по-често. Ако нивата на трансаминазите показват тенденция за повишаване, особено ако те се повишават до 3 пъти над горната граница на нормата и персистират, прилагането на симвастатин трябва да се прекрати. Трябва да се има предвид, че АЛАТ може да произхожда от мускулите, ето защо повишаването на АЛАТ и СК може да означава наличие на миопатия (вж. по-горе *Миопатия/Рабдомиолиза*).

По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на фатална и нефатална чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи статини, включително симвастатин. Ако се появи тежко чернодробно увреждане с клинични симптоми и/или хипербилирубинемия или жълтеница по време на лечение със Зокор, незабавно прекратете лечението. Ако не бъде открита друга етиология, не започвайте отново лечението със Зокор.

Лекарството трябва да се използва внимателно при пациенти, които употребяват значителни количества алкохол.

Както и при други липидопонижаващи продукти, се съобщава за умерени (< 3 пъти ГГН) покачвания на серумните трансаминази след терапия със симвастатин. Тези промени настъпват скоро след началото на терапията със симвастатин, често са преходни, не са придружени от други симптоми и не налагат прекъсване на лечението.

Захарен диабет



Някои данни предполагат, че статините, като клас, повишават кръвната захар и при някои пациенти, с висок риск от развитие на диабет, могат да създадат ниво на хипергликемия, при което е показана стандартна грижа за диабета. Този риск обаче се компенсира чрез понижаване на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за преустановяване на лечението със статин. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса (BMI) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат мониторираны клинично и биохимично съгласно националните препоръки.

Интерстициална белодробна болест

Има съобщения за интерстициална белодробна болест при употреба на някои статини, включително симвастатин, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). При подозрение за интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да бъде преустановена.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на симвастатин при пациенти на възраст от 10 до 17 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, е била оценена в едно контролирано клинично изпитване при младежи II степен по Танер и нагоре и девойки поне една година след първата им менструация. Пациентите, лекувани със симвастатин са имали профил на безопасност като цяло подобен на този при пациентите лекувани с плацебо. **Дози по-високи от 40 mg не са били изследвани при тази популация.** В това ограничено, контролирано проучване не е установен забележим ефект върху растежа или сексуалното узряване на младежите или девойките или какъвто и да било ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1). По време на лечението със симвастатин, на девойките трябва да бъдат предложени подходящи методи за контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Ефикасността и безопасността не са били изследвани при пациенти на възраст < 18 години за период на лечение с продължителност > 48 седмици и не е известен дългосрочния ефект върху физическото, интелектуално и сексуално развитие. Симвастатин не е бил проучван при пациенти на възраст под 10 години, както и при деца преди пубертета и момичета, които не са имали менструация.

Помощни вещества

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Лекарствени или растителни продукти, които инхибират метаболитните пътища на определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортери (напр. OATP1B), могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинова киселина и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Консултирайте се с информацията за предписване на всички едновременно приемани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия със симвастатин и/или потенциала за промени на ензима или транспортера, и за възможно коригиране на дозата или схемата на прилагане.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.



Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидопонижаващи лекарствени продукти, които може да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно.

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, се повишава при едновременно приложение на симвастатин с фибрати. Допълнително съществува фармакокинетично взаимодействие на симвастатин с гемфиброзил, водещо до повишени плазмени нива на симвастатин (виж по-долу *Фармакокинетични взаимодействия* и точки 4.3. и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат заедно, не е доказано, че рискът от миопатия превишава сумата от индивидуалните рискове на всеки агент. За други фибрати няма адекватни фармакокинетични данни и данни за проследяване на лекарствената безопасност. Рядко случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързвани с едновременната употреба на симвастатин и ниацин в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

В таблицата по-долу са обобщени препоръките за предписване на взаимодействащи си агенти (допълнителни подробности са представени в текста; вж. също точки 4.2, 4.3 и 4.4).



**Лекарствени взаимодействия, свързани с повишен риск
от миопатия/рабдомиолиза**

Взаимодействащи агенти	Препоръки за предписване
<i>Мощни инхибитори на CYP3A4 напр.:</i> Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) Боцепревир Телапревир Нефазодон Кобицистат Циклоспорин Даназол Гемфиброзил	Противопоказани със симвастатин
Други фибрати (освен фенофибрат)	Да не се превишава дозата от 10 mg симвастатин дневно
Фузидова киселина	Не се препоръчва със симвастатин
Ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g дневно)	Не се препоръчва със симвастатин при азиатци
Амиодарон Амлодипин Верапамил Дилтиазем Елбасвир Гразопревир	Да не се превишава дозата от 20 mg симвастатин дневно
Ломитапид	Да не се превишава дозата от 40 mg симвастатин дневно при пациенти с ХоФХ
Даптомицин	Трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска (вж. точка 4.4)
Тикагрелор	Не се препоръчва симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg дневно
Палбоциклиб	Не се препоръчва със симвастатин
Рибоциклиб	Да се избягва по време на прием на симвастатин
Сок от грейпфрут	Да се избягва сок от грейпфрут по време на прием на симвастатин



Влияние на други лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия, включващи инхибитори на CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза, като повишават плазмената концентрация на инхибитора на HMG-CoA редуктазата по време на лечението със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат. Едновременното прилагане на итраконазол води до над 10-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина (активният метаболит – бета-хидроксикиселина). Телитромицин предизвиква 11-кратно увеличение на експозицията на симвастатиновата киселина.

Комбинирането с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказано, както и с гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.3). В случаите, когато лечението с мощни инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) не може да се избегне, терапията със симвастатин трябва да се прекрати по време на терапевтичния курс (и да се обмисли употребата на алтернативен статин). Трябва да се подхожда внимателно и при комбинирането на симвастатин с други, по-слаби инхибитори на CYP3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.4).

Флуконазол

Рядко се съобщава за случаи на рабдомиолиза, свързани с едновременното приложение на симвастатин и флуконазол (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на циклоспорин със симвастатин; поради тази причина употребата с циклоспорин е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4). Въпреки че механизмът не е напълно изяснен, употребата на циклоспорин е показала увеличаване на AUC на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Увеличението на AUC на симвастатинова киселина вероятно частично се дължи на инхибиране на CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на даназол със симвастатин; поради тази причина употребата с даназол е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, което вероятно се дължи на инхибирането на пътя на глюкуронирането и/или OATP1B1 (вж. точки 4.3 и 4.4). Едновременното приложение с гемфиброзил е противопоказано.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се повиши при едновременното системно приложение на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, приемащи тази комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход). Едновременното приложение на тази комбинация може да причини повишаване на плазмените концентрации на двете лекарства. Ако лечението с фузидова киселина за системна употреба е необходимо, лечението със симвастатин трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.



Амиодарон

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон със симвастатин (вж. точка 4.4). В клинично изпитване, за миопатия се съобщава при 6 % от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон. Следователно дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с амиодарон.

Калциеви антагонисти

- *Верапамил*

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на верапамил със симвастатин 40 mg или 80 mg (вж. точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на симвастатин с верапамил е предизвикало 2,3-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи частично на инхибирането на CYP3A4. Поради тази причина, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, които получават съпровождаща терапия с верапамил.

- *Дилтиазем*

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на дилтиазем и симвастатин 80 mg (вж. точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем със симвастатин е довело до 2,7-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4. Затова дозата на симвастатин не трябва да надхвърля 20 mg дневно при пациенти на едновременно лечение с дилтиазем.

- *Амлодипин*

Пациенти на амлодипин, лекувани едновременно със симвастатин, са с повишен риск от миопатия. В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на амлодипин със симвастатин е довело до 1,6-кратно повишение в експозицията на симвастатинова киселина. Следователно дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти на едновременно лечение с амлодипин.

Ломитапид

При едновременно приложение на ломитапид със симвастатин, рискът от миопатия и рабдомиолиза може да се повиши (вж. точки 4.3 и 4.4). Следователно, при пациенти с ХоФХ, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg дневно при съпътстваща терапия с ломитапид.

Умерено мощни инхибитори на CYP3A4: Пациентите, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определяни като умерено мощни инхибитори на CYP3A4, особено ако са на висока доза симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия (вж. точка 4.4).

Инхибитори на транспортния протеин OATP1B1: Симвастатиновата киселина е субстрат на транспортния протеин OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на транспортния протеин OATP1B1, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на симвастатинова киселина и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP): Едновременно приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на BCRP, включително продукти съдържащи елбасвир или гразопревир може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).



Ниацин (никотинова киселина): Рядко са съобщавани случаи на миопатия/рабдомиолиза, свързани с едновременното приложение на симвастатин с липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно) на ниацин (никотинова киселина). В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на еднократна доза от 2 g никотинова киселина с удължено освобождаване със симвастатин 20 mg е довело до умерено увеличение на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина и в C_{max} на плазмените концентрации на симвастатинова киселина.

Тикагрелор: Едновременното приложение на тикагрелор със симвастатин води до повишаване на C_{max} и AUC на симвастатин съответно с 81% и 56%, както и на повишаване на C_{max} и AUC на симвастатиновата киселина съответно с 64% и 52%, като в отделни случаи се достига 2- до 3-кратно повишаване. Едновременното приложение на тикагрелор и симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg дневно, може да доведе до нежелани реакции на симвастатин и трябва да се прецени спрямо потенциалните ползи. Симвастатин не оказва влияние върху плазмените концентрации на тикагрелор. Не се препоръчва едновременната употреба на тикагрелор със симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg.

Сок от грейпфрут: Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин води до 7-кратно повишение на експозицията към симвастатинова киселина. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и приемът на симвастатин вечер също са предизвикали 1,9-кратно увеличение. Трябва да се избягва прием на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин.

Колхицин: При пациенти с бъбречно увреждане, приемащи едновременно колхицин и симвастатин, има съобщения за миопатия и рабдомиолиза. При пациенти, приемащи тази комбинация, се препоръчва стриктно клинично проследяване.

Даптомицин: Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да бъде повишен при едновременно прилагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.4).

Рифампицин: Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4, ефикасността на симвастатин може да се загуби при пациенти на продължително лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза). Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на симвастатинова киселина е понижена с 93 % при едновременното приложение на рифампицин.

Ефекти на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин няма инхибиращо въздействие върху цитохром P450 3A4. Затова не се очаква симвастатин да повлияе върху плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират посредством цитохром P450 3A4.

Перорални антикоагуланти: В две клинични проучвания, едното при здрави доброволци, а другото при пациенти с хиперхолестеролемия, приложението на симвастатин 20-40 mg дневно е потенцирало в умерена степен ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, оценено посредством международното нормализирано отношение (INR), е нараснало спрямо изходното от 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 съответно в групата на доброволците и групата на пациентите. В много редки случаи са били докладвани повишени стойности на INR. При пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди да се започне приема на симвастатин и достатъчно често след това в началото на лечението, за да е сигурно, че няма значителни промени в протромбиновото време. След стабилизиране на протромбиновото време, интервалите за проследяване на протромбиновото време могат да бъдат обичайните, които се препоръчват при пациенти на лечение с



кумаринови антикоагуланти. Същата процедура се повтаря, в случай че дозата на симвастатин се промени или лечението бъде прекратено. Лечението със симвастатин не се асоциира с кървене или с промени в протромбиновото време при пациентите, които не взимат антикоагуланти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Зокор е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма контролирани клинични изпитвания със симвастатин, проведени при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии, вследствие на втрематочно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Обаче, при анализ, направен на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместър на Зокор или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на вродените аномалии е сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. В този анализ, броят на бременностите е достатъчен, за да се изключи два пъти и половина или повече пъти увеличение на вродените аномалии над базисната честота.

Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии сред поколението на пациентки, приемали Зокор или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, се различава от тази, наблюдавана в общата популация, лечението със Зокор по време на бременността може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на терапията с понижаващи липидите лекарства по време на бременност има малко влияние върху дълговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини, Зокор не трябва да се използва при бременни жени, при жени, възнамеряващи да забременеят или тези, за които се предполага, че са бременни. Лечението със Зокор трябва да се прекъсне по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата и поради потенциалния риск за сериозни нежелани реакции, жените, получаващи Зокор, не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват клинични данни относно ефектите на симвастатин върху фертилитета при хора. Симвастатин не е имал ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зокор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че при постмаркетинговия опит има редки съобщения за замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на следните нежелани лекарствени реакции, които са съобщавани през периода на клинични изпитвания и/или през постмаркетинговия период, е определена според тяхната честота в популацията.



продължителни, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включително HPS (Heart Protection Study – Проучване за коронарна кардиопротекция) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study – Скандинавско проучване за преживяемост при симвастатин) с 20 536 и 4 444 пациенти съответно (вж. точка 5.1). В HPS са документирани само сериозните нежелани лекарствени реакции като мialгия, повишаване на серумните трансаминази и СК. В 4S са документирани всички нежелани лекарствени реакции описани по-долу. Ако честотата при симвастатин е била по-малка или подобна на тази при плацебо в тези изпитвания и е имало подобни, обясними, причинно-свързани спонтанно докладвани събития, тези нежелани лекарствени реакции са класифицирани като „редки“.

В проучването HPS (вж. точка 5.1), включващо 20 536 пациенти е прилаган Зокор 40 mg (n=10 269) дневно или плацебо (n=10 267), за периода на проучването от средно 5 години, профилът на безопасност е бил подобен при пациентите третирани със Зокор 40 mg и тези, третирани с плацебо. Честотите на прекъсване на терапията поради нежелани лекарствени реакции са сходни (4,8 % при пациентите, лекувани със Зокор 40 mg и 5,1 % при пациентите на плацебо). Честотата на миопатия е била < 0,1 % при пациентите, лекувани със Зокор 40 mg. Честотата на повишени трансаминази (> 3 пъти ГГН, потвърдено с повторни изследвания) е 0,21 % (n=21) при пациентите лекувани със Зокор 40 mg и 0,09 % (n=9) при пациентите на плацебо.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции са класифицирани както следва: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10); Нечести ($\geq 1/1\,000$ до < 1/100); Редки ($\geq 1/10\,000$ до < 1/1\,000); Много редки (< 1/10\,000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия

Нарушения на имунната система:

Много редки: анафилаксия

Психични нарушения:

Много редки: безсъние

С неизвестна честота: депресия

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия

Много редки: увреждане на паметта

С неизвестна честота: миастения гравис

Нарушения на очите:

Редки: замъглено виждане, нарушено зрение

С неизвестна честота: очна миастения

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

С неизвестна честота: интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: констипация, абдоминална болка, флатуленция, диспепсия, диария, гадене; повръщане, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит/иктер



Много редки: фатална и нефатална чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: обрив, сърбеж, алоpecia

Много редки: лихеноидни лекарствени ерупции

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: миопатия* (включително миозит), рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4), миалгия, мускулни крампи

* В едно клинично проучване миопатия се среща обичайно при пациенти, лекувани със Зокор 80 mg дневно в сравнение с пациентите, лекувани със Зокор 20 mg дневно (съответно 1,0 % спрямо 0,02 %) (вж. точки 4.4 и 4.5).

Много редки: мускулна руптура

С неизвестна честота: тендинопатия, понякога усложнена с руптура; имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ)**

**Много рядко са съобщавани случаи на имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ), автоимунна миопатия, по време на или след лечение с някои статини. Клинично ИМНМ се характеризира с: персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират, въпреки прекратяването на лечението със статин; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия без значимо възпаление; подобрение с имunosупресивни средства (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Много редки: гинекомастия

С неизвестна честота: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Редки: астения

Рядко се съобщава за изразен синдром на свръхчувствителност, който да включва някои от следните симптоми: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, висока температура, зачервяване, диспнея и отпадналост.

Изследвания:

Редки: повишени стойности на серумните трансаминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ-глутамил трансептидаза) (вж. точка 4.4 *Чернодробни ефекти*), повишаване на стойностите на алкалната фосфатаза; покачване на нивата на серумната креатин киназа (СК) (вж. точка 4.4).

Повишаване на HbA1c и серумните нива на глюкоза на гладно са съобщавани при статини, включително Зокор.

При постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на когнитивно увреждане (напр. загуба на паметта, разсеяност, амнезия, увреждане на паметта, объркване), свързани с употребата на статини, включително симвастатин. Съобщенията обикновено не са сериозни и са обратими при прекъсване на лечението със статин, с различно време на поява на симптомите (1 ден до години) и отзвучаване на симптомите (медиана 3 седмици).



Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- Нарушения на съня, включително кошмари
- Сексуална дисфункция
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Педиатрична популация

В 48 седмично проучване, включващо деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация) на възраст от 10 до 17 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n= 175), профилът на безопасност и поносимост на групата, лекувана със Зокор е бил подобен на този при групата, лекувана с плацебо. В дългосрочен план ефектът върху физическото, интелектуално и сексуално развитие не е известен. В момента няма достатъчно налични данни след една година на лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*.

4.9 Предозиране

Към момента има съобщения за няколко случая на предозиране; максималната приета доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране. В такива случаи трябва да бъдат приложени симптоматични и поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори,
АТС код: C10A A01

Механизъм на действие

След перорално приложение, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната активна β -хидроксикиселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира конвертирането на HMG-CoA в мевалонат, ранен и скоростоопределящ етап в биосинтеза на холестерол.

Зокор е показал, че намалява, както нормалните, така и повишените концентрации на LDL-C. LDL се формира от липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира, предимно от LDL-рецептор с висок афинитет. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на Зокор може да включва както редукцията на концентрацията на VLDL-холестерола, така и индукцията на LDL-рецептора, довеждайки до намалено произвеждане и увеличен катаболизъм на LDL-C. По време на терапията със Зокор, съществено спада и аполипопротеин В. Освен това, Зокор умерено увеличава HDL-C и понижава плазмените триглицериди. В резултат на тези промени, се редуцират съотношенията на общия холестерол към HDL-C и LDL-C към HDL-C.



Клинична ефикасност и безопасност

Висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или доказана ИБС

В проучването за коронарна протекция (Heart Protection Study, HPS) ефектите от терапията със Зокор са оценени при 20 536 пациенти (на възраст 40 – 80 години), със или без хиперлипидемия и с исхемична болест на сърцето, други оклузивни артериални заболявания или захарен диабет. В това проучване, 10 269 пациенти са лекувани със Зокор 40 mg дневно и 10 267 пациенти са били на плацебо средно за период от 5 години. Изходните нива на LDL-C са били както следва: под 116 mg/dl при 6 793 пациенти (33 %), между 116 и 135 mg/dl при 5 063 пациенти (25 %) и по-големи от 135 mg/dl при 8 680 пациенти (42 %).

Лечението със Зокор 40 mg дневно спрямо плацебо е довело до значително намаляване на общата смъртност (1 328 [12,9 %] при пациентите, лекувани със симвастатин, спрямо 1 507 [14,7 %] при пациентите, лекувани с плацебо; $p=0,0003$), поради намаляване с 18 % на смъртността от коронарни заболявания (587 [5,7 %] спрямо 707 [6,9 %]; $p=0,0005$; понижаване на абсолютния риск с 1,2 %). Намаляването на смъртността поради несъдови заболявания не показва статистическа значимост. Зокор също така намалява риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател, включващ нефаталния инфаркт на миокарда или смърт при ИБС) с 27 % ($p < 0,0001$). Зокор намалява необходимостта от коронарни реваскуларизационни процедури (включително трансплантация на коронарен артериален байпас и перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика), както и необходимостта от периферни и други некоронарни реваскуларизационни процедури, с 30 % ($p < 0,0001$) и 16 % ($p=0,006$) съответно. Зокор намалява риска от мозъчен инсулт с 25 % ($p < 0,0001$), което се дължи на 30 % намаление на исхемичния инсулт ($p < 0,0001$). В допълнение, в подгрупата на пациентите със захарен диабет, Зокор намалява риска от развитие на усложнения от страна на големите кръвоносни съдове, включително периферни реваскуларизационни процедури (операция или ангиопластика), ампутации на долни крайници, или улкуси на краката с 21 % ($p=0,0293$). Пропорционалното понижаване на честотата на събитията е подобно при всяка от проучваните подгрупи пациенти, включително при тези без коронарно заболяване, но с мозъчно-съдово или периферно артериално заболяване, мъже и жени, при пациентите на възраст под или над 70 години при започване на проучването, при наличие или отсъствие на хипертония и особено при тези с LDL холестерол под 3,0 mmol/l при започване на проучването.

При Скандинавското проучване за преживяемост при симвастатин (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 4S) ефектът от терапията със Зокор върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациенти с ИБС и изходни нива на общ холестерол 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). При това мултицентрово, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, пациентите с ангина пекторис или преживян миокарден инфаркт (МИ) са подложени на диета, стандартни грижи и Зокор 20 – 40 mg дневно ($n=2\,221$) или плацебо ($n=2\,223$) средно за период 5,4 години. Зокор намалява риска от смърт с 30 % (намаляване на абсолютния риск с 3,3 %). Рискът от смърт при ИБС намалява с 42 % (намаляване на абсолютния риск с 3,5%). Зокор също така намалява риска от появата на големи коронарни събития (смърт при ИБС плюс клинично доказани и „тихи“ нефатални МИ) с 34 %. Освен това, Зокор значително намалява риска от фатални и нефатални мозъчно-съдови инциденти (инсулт и транзиторни исхемични атаки) с 28 %. Не са открити статистически значими разлики между групите по отношение на не-кардиоваскуларната смъртност.

Проучването на ефективността от допълнително понижаване на холестерола и хомоцистеина (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH) оценява ефекта на лечението със Зокор 80 mg спрямо 20 mg (медиана на проследяването 6,7 години) върху големи съдови събития (MVE; дефинирани като ИБС, нефатален инфаркт на миокарда (МИ), коронарна реваскуларизационна процедура, нефатален и фатален мозъчен инсулт или периферен



реваскуляризация процедура) при 12 064 пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда. Няма значима разлика в честотата на MVE между двете групи; Зокор 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) спрямо Зокор 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); относителен риск 0,94, 95 % доверителен интервал: 0,88 до 1,01. Абсолютната разлика в LDL-холестерола между двете групи по време на курса на проучването е $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Профилът на безопасност е сходен в двете групи на лечение с изключение на честотата на миопатия, която е приблизително 1,0 % при пациенти на лечение със Зокор 80 mg спрямо 0,02 % при пациенти на лечение със Зокор 20 mg. Приблизително половината от тези случаи на миопатия се срещат по време на първата година от лечението. Честотата на миопатия през всяка следваща година на лечението е приблизително 0,1 %.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

При проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средните понижения на LDL-C са съответно 30, 38, 41 и 47 %. При проучвания с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия, приемащи 40 mg и 80 mg симвастатин, средното намаление на триглицеридите е съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), а средното повишаване на HDL-C е съответно 13 и 16 % (плацебо: 3 %).

Педиатрична популация

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациенти (99 младежи II степен по Танер и нагоре и 76 девойки, които са поне една година след първата им менструация) на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ), са рандомизирани да получават симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се изисква LDL-C между 160 и 400 mg/dl на изходното ниво и поне един родител с ниво на LDL-C > 189 mg/dl.

Дозировката на симвастатин (веднъж дневно, вечер) е 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици, и 40 mg след това. В разширението от 24 седмици, 144 пациенти са предпочели да продължат терапията и са получавали 40 mg симвастатин или плацебо.

Зокор значително намалява плазмените нива на LDL-C, TG, и Apo B. Резултатите от разширението до 48 седмици са сравними с получените при основното проучване. След 24 седмично лечение е достигнато средно ниво на LDL-C 124,9 mg/dl (граници: 64,0 - 289,0 mg/dl) при групата, лекувана със Зокор 40 mg, сравнено с 207,8 mg/dl (граници: 128,0 - 334,0 mg/dl) при групата, лекувана с плацебо.

След 24 седмично лечение със симвастатин (с нарастващи дози от 10, 20 до 40 mg дневно при интервал от 8 седмици) Зокор понижава средното ниво на LDL-C с 36,8 % (плацебо: 1,1 % увеличение от изходното ниво), средните нива на Apo B с 32,4 % (плацебо: 0,5 %) и средната стойност на TG нивата с 7,9 % (плацебо: 3,2 %), и е увеличил средните HDL-C нива с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). В дългосрочен план ползата на Зокор при сърдечно-съдовите случаи при деца с ХеФХ е неизвестна.

Безопасността и ефикасността на дози, надвишаващи 40 mg дневно не са проучени при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. В дългосрочен план ефикасността от лечението със симвастатин в детска възраст за намаляване заболяемостта и смъртността в зряла възраст, не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който *in vivo* веднага се хидролизира до съответната β -хидроксикиселина, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява главно в черния дроб; скоростта на хидролизата в човешката плазма е много ниска.



Фармакокинетичните свойства са били оценени при възрастни. Няма налични фармакокинетични данни при деца и юноши.

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира добре и претърпява значителен first-pass метаболизъм в черния дроб. Метаболизмът в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е основното място на действие на активната форма. Бионаличността на β -хидроксикиселината в системното кръвообращение след перорален прием на симвастатин е по-малко от 5 % от приетата доза. Максимална плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1 – 2 часа след приложението на симвастатин. Едновременният прием на храна не влияе на абсорбцията.

Фармакокинетичните свойства на еднократна и многократни дози симвастатин показва, че не настъпва кумулиране на лекарството след многократно дозиране.

Разпределение

Свързването на симвастатин и неговите активни метаболити с плазмените протеини е > 95 %.

Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5). Основните метаболити на симвастатин в човешката плазма са β -хидроксикиселината и още четири активни метаболита. След перорална доза на радиоактивно белязан симвастатин при хора за 96 часа 13 % от радиоактивността се отделя с урината и 60 % във фекалиите. Количеството, възстановено във фекалиите, представлява еквиваленти на абсорбираният лекарствен продукт, отделени в жлъчката, както и неабсорбирания лекарствен продукт. След интравенозна инжекция на метаболита β -хидроксикиселина неговият полуживот е средно 1,9 часа. Средно само 0,3 % от интравенозната доза се екскретира в урината като инхибитори.

Симвастатиновата киселина се поема активно в хепатоцитите чрез OATP1B1 транспортера.

Симвастатин е субстрат на ефлуксия транспортер BCRP.

Специални популации

SLCO1B1 полиморфизъм

Носители на SLCO1B1 ген с.521T > C алел имат по-ниска OATP1B1 активност. Средната експозиция (AUC) на главния активен метаболит симвастатиновата киселина е 120 % в хетерозиготни носители (CT) на алел C и 221% в хомозиготни (CC) носители в сравнение с тази на пациенти, които имат най-често срещания генотип (TT). Алелът C има честота от 18 % сред населението на Европа. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на симвастатинова киселина, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционални проучвания при животни по отношение на фармакодинамика, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност и канцерогенност, няма други рискове за пациента, освен очакваните в резултат на фармакологичния механизъм. При максимално поносимите дози, прилагани при плъхове и зайци, симвастатин не предизвиква фетални малформации и няма ефект върху фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

бутилхидроксианизол (E320)
аскорбинова киселина (E300)
лимонена киселина монохидрат (E330)
микрокристална целулоза (E460)
нишесте, прежелатинизирано
магнезиев стеарат (E572)
лактоза монохидрат

Филмово покритие:

хипромелоза (E464)
хидроксипропилцелулоза (E463)
титанов диоксид (E171)
талк (E553b)
жълт железен оксид (E172)
червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Зокор се предлага в PVC/PE/PVDC блистери с алуминиево фолио, опаковани в картонена кутия, в следните количества в една опаковка: 2 блистера x 14 таблетки (28), 1 блистер x 14 таблетки (14).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 9600024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 април 1996 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

