

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Zocor<sup>®</sup> 10 mg, film tablete  
Zocor<sup>®</sup> 20 mg, film tablete  
Zocor<sup>®</sup> 40 mg, film tablete

INN: simvastatin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg simvastatina.  
Jedna tableta sadrži 20 mg simvastatina.  
Jedna tableta sadrži 40 mg simvastatina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta od 10 mg sadrži 70,7 mg laktoze, monohidrata.  
Jedna tableta od 20 mg sadrži 141,5 mg laktoze, monohidrata.  
Jedna tableta od 40 mg sadrži 283,0 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne film tablete boje breskve sa oznakom 'MSD 735' utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani sadrže 10 mg simvastatina.

Ovalne film tablete žuto-smeđe boje sa oznakom 'MSD 740' utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani sadrže 20 mg simvastatina.

Ovalne film tablete ružičaste boje sa oznakom 'MSD 749' utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani sadrže 40 mg simvastatina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Hiperholesterolemija

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

Terapija homozigotne familijarne hiperholesterolemije (eng. *homozygous familial hypercholesterolaemia* - HoFH), kao dodatak dijeti i drugim terapijama za smanjenje vrednosti lipida (npr. LDL afereza), ili ako te terapije nisu odgovarajuće.

##### Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

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

## **4.2. Doziranje i način primene**

### Doziranje

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

### *Hiperholesterolemija*

Pacijenti treba da započnu standardnu dijetu za smanjenje vrednosti holesterola, pre početka lečenja lekom Zocor, ali i da nastave sa njom dok traje terapija lekom Zocor. Uobičajena početna doza iznosi 10 - 20 mg dnevno, kao pojedinačna doza uveče. Pacijenti kod kojih je potrebno postići značajnije smanjenje vrednosti LDL-C (veće od 45%), mogu započeti lečenje sa 20 - 40 mg dnevno, kao pojedinačna doza uveče. Prilagođavanje doze, ukoliko je potrebno, vrši se na gore navedeni način.

### *Homozigotna familijarna hiperholesterolemija*

Na osnovu rezultata kontrolisanih kliničkih ispitivanja, preporučena početna doza leka Zocor iznosi 40 mg, jednom dnevno, uveče. Kod ovih pacijenata lek Zocor treba da se primenjuje kao dopuna drugim terapijama za smanjenje nivoa lipida (npr, LDL afereza) ili ako te terapije nisu na raspolaganju.

Kod pacijenata koji istovremeno sa lekom Zocor uzimaju lomitapid, doza leka Zocor ne sme da bude veća od 40 mg dnevno (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5)

### *Prevenција kardiovaskularnih bolesti*

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

### *Istovremena terapija*

Lek Zocor je efikasan ako se koristi sam, ili i u kombinaciji sa sekvstrantima žučnih kiselina. Lek Zocor treba uzimati ili više od 2 sata pre ili više od 4 sata posle primene sekvstranata žučnih kiselina.

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

### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

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

### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

### *Pedijatrijska populacija*

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

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

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

### Način primene

Lek Zocor je namenjen za oralnu primenu. Lek Zocor se može koristiti kao pojedinačna doza, uveče.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedeni u odeljku 6.1
- Aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjivo, stalno povećanje vrednosti transaminaza u serumu
- Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6)
- Istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP3A4 (lekovi koji povećavaju PIK otprilike 5 ili više puta) (na primer itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lekovi koji sadrže kobicistat) (videti odeljke 4.4 i 4.5)
- Istovremena primena sa gemfibrozilom, ciklosporinom, ili danazolom (videti odeljke 4.4 i 4.5)
- Kod pacijenata sa HoFH, istovremena primena lomitapida sa dozama leka Zocor većim od 40 mg (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5)

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Miopatija/rabdomioliza

Simvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, povremeno izaziva miopatiju koja se manifestuje kao bol, osetljivost ili slabost u mišićima, udružena sa povećanim vrednostima kreatin kinaze (CK) deset i više puta većim od gornje granice normalnih vrednosti (GGN). Miopatija ponekad ima oblik rabdomiolize, sa ili bez akutne renalne insuficijencije koja je posledica mioglobinurije, a veoma retko se završava fatalno. Rizik od pojave miopatije raste sa porastom vrednosti inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi (na primer povećanje vrednosti simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi) što može delimično biti posledica interakcije sa lekovima koji ometaju metabolizam simvastatina i/ili interakcije sa putevima transporta (videti odeljak 4.5).

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

U kliničkom ispitivanju u kome su pacijenti sa istorijom infarkta miokarda tretirani lekom Zocor u dozi od 80 mg dnevno (medijana vremena praćenja bila je 6,7 godina), incidenca pojave miopatije bila je 1,0 % u

poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su uzimali 20 mg leka dnevno. Približno polovina ovih slučajeva miopatije desila se u prvoj godini terapije. Incidenca pojave miopatije u svakoj narednoj godini lečenja bila je oko 0,1%. (videti odeljke 4.8 i 5.1)

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

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

#### *Smanjena funkcija transportnih proteina*

Smanjena funkcija OATP transportnih proteina jetre može da poveća sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povećava rizik od miopatije i rbdomiolize. Smanjena funkcija se može javiti kao rezultat inhibicije interagujućih lekova (npr. ciklosporin) ili kod pacijenata koji su nosioci SLCO1B1 c.521T> C genotipa.

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

#### *Merenje kreatin kinaze*

Kreatin kinaza (CK) ne treba da se meri posle naporene fizičke aktivnosti kao ni u prisustvu drugih eventualnih uzroka porasta CK, jer je na taj način interpretacija rezultata otežana. Ukoliko su vrednosti CK značajno povećane na početku terapije (>5 x GGN), potrebno je ponoviti merenje posle 5 do 7 dana radi potvrde rezultata.

#### *Pre početka terapije*

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

Naročitu pažnju treba obratiti na pacijente kod kojih postoje predisponirajući faktori za razvoj rbdomiolize. Da bi se utvrdila referentna početna vrednost CK potrebno je da se merenje obavi pre početka terapije u sledećim situacijama:

- Stariji pacijenti (od 65 godina i stariji)
- Pacijenti ženskog pola

- Oštećenje funkcije bubrega
- Nekontrolisani hipotiroidizam
- Lična ili porodična anamneza hereditarnog mišićnog poremećaja
- Anamnestički podatak o ranijoj pojavi mišićne toksičnosti pri upotrebi statina ili fibrata
- Zloupotreba alkohola.

U tim situacijama potrebno je da se pažljivo odredi odnos rizika i moguće koristi terapije, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako je pacijent ranije imao mišićne poremećaje pri upotrebi fibrata ili statina, terapiju nekim drugim lekom iz iste klase treba započeti uz izuzetan oprez. Terapiju ne treba započinjati ukoliko su vrednosti kreatinin kinaze značajno povećane na početku terapije ( $>5 \times \text{GGN}$ ).

#### *Dok je terapija u toku*

Ako se mišićni bol, slabost ili grčevi mišića jave dok pacijent prima terapiju statinima, treba proveriti vrednosti CK. Terapiju treba obustaviti ako su ove vrednosti značajno povećane ( $>5 \times \text{GGN}$ ) u odsustvu napornih fizičkih aktivnosti, kao uzroka povećanja. Ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu neprijatnost, čak i ako su vrednosti CK  $< 5 \times \text{GGN}$ , treba razmotriti mogućnost prekida terapije. Ako se iz nekog drugog razloga sumnja na miopatiju, terapiju treba obustaviti.

Prijavljeni su veoma retki slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (*immune-mediated necrotizing myopathy* -IMNM), tokom ili nakon terapije nekim statinima. IMNM se klinički karakteriše perzistentnom proksimalnom slabošću mišića i povećanim vrednostima CK u serumu, koja je prisutna i nakon prekida terapije statinima (videti odeljak 4.8).

Ukoliko se simptomi povuku a vrednosti keratin kinaze se vrata na normalu, može se ponovo uvesti terapija istim lekom ili alternativnim statinom u najmanjoj mogućoj dozi, i uz veliki oprez i stalnu kontrolu pacijenta.

Veća stopa miopatije je primećena kod pacijenata koji su na terapiji dozama do 80 mg (videti odeljak 5.1). Preporučuju se periodično praćenje vrednosti CK kako bi se uočili subklinički slučajevi miopatije. Međutim, uprkost takvom pojačanom nadzoru, mogućnost razvoja miopatije se ne može isključiti.

Terapiju simvastatinom treba privremeno obustaviti nekoliko dana pre planiranog većeg elektivnog hirurškog zahvata ili u slučaju bilo kog medicinskog stanja ili kada je neophodan hirurški zahvat.

*Mere za smanjenje rizika od pojave miopatije koju izazivaju interakcije među lekovima (takođe videti odeljak 4.5)*

Rizik za pojavu miopatije i rbdomiolize značajno se povećava kada se simvastatin koristi istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (kao što su itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon medicinski proizvodi koji sadrže kobicistat ), kao i gemfibrozil, ciklosporin i danazol. Upotreba ovih lekova je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Rizik za razvoj miopatije i rbdomiolize takođe raste kada se istovremeno koriste amjodaron, amlodipin, verapamil, ili diltiazem sa određenim dozama simvastatina (videti odeljke 4.2 i 4.5). Rizik za pojavu miopatije, uključujući i rbdomiolizu, može biti povećan prilikom istovremene primene fusidinske kiseline sa statinima (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, ovaj rizik može biti povećan kod istovremene primene lomitapida sa simvastatinom.

Zbog toga, kada su u pitanju inhibitori CYP3A4, kontraindikovana je istovremena upotreba simvastatina sa itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom i lekovima koji sadrže kobicistat (videti odeljke 4.3 i 4.5). Ukoliko je terapija snažnim inhibitorima CYP3A4 (lekovi koji povećavaju PIK otprilike 5 puta ili više) neophodna, uzimanje simvastatina se mora obustaviti (i razmotriti primena alternativnog statina) dok se terapija tim lekom ne završi. Takođe, potrebno je vrlo oprezno kombinovati simvastatin sa drugim, slabijim inhibitorima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom i

diltiazemom (videti odeljke 4.2 i 4.5). Istovremeno uzimanje soka od grejpfruta i simvastatina treba izbegavati.

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

Simvastatin se ne sme uzimati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili sedam dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je sistemska upotreba fusidinske kiseline neophodna, terapiju statinom treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata koji primaju fusidinsku kiselinu i statine u kombinaciji bilo je izveštaja o rabdomiolizi (od kojih su neki bili sa fatalnim ishodom, videti odeljak 4.5). Pacijente treba posavetovati da se odmah obrate lekaru, ukoliko im se jave simptomi slabosti mišića, bol ili osetljivost. Terapija statinom može biti ponovo uvedena sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim slučajevima, gde je potrebna produžena sistemska terapija fusidinskom kiselinom, na primer kod lečenja teških infekcija, potrebu za istovremenom upotrebom simvastatina i fusidinske kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.

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

Pacijenti koji, istovremeno sa simvastatinom, uzimaju druge lekove za koje se zna da umereno inhibiraju CYP3A4, a posebno ako uzimaju veće doze simvastatina, mogu da imaju povećan rizik za pojavu miopatije. Prilagođavanje doze simvastatina može biti neophodno, prilikom njegove istovremene primene sa umerenim inhibitorima CYP3A4 (lekovi koji povećavaju PIK oko 2-5 puta). Za određene umerene CYP3A4 inhibitore kao što je diltiazem, preporučena maksimalna doza simvastatina je 20 mg (videti odeljak 4.2).

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

Primećeni su retki slučajevi miopatije/rabdomiolize pri istovremenoj primeni inhibitora HMG-CoA reduktaze sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje utiču na lipide ( $\geq 1$  g/dan), svaki od njih može uzrokovati miopatiju kada se koristi kao samostalna terapija.

U kliničkom ispitivanju (medijana vremena praćenja iznosila je 3,9 godina) koje je uključivalo pacijente sa povećanim rizikom od pojave kardiovaskularnih bolesti sa dobro kontrolisanim vrednostima LDL-C, holesterola sa simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno sa ezetimibom u dozi od 10 mg, ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih rezultata kada su se dodavale hipolipemičke doze niacina (nikotinske kiseline) koje modifikuju nivo lipida ( $\geq 1$  g dnevno).

Stoga, lekari koji razmatraju primenu kombinovane terapije simvastatinom sa dozama niacina (nikotinske kiseline) u dozama koje smanjuju nivo lipida ( $\geq 1$  g dnevno) ili sa proizvodima koji sadrže niacin, treba pažljivo da procene moguće koristi i rizike takve terapije i da pažljivo prate pacijenta na svaki znak i simptom bola u mišićima, osetljivosti ili slabosti mišića, a naročito tokom početnih meseci terapije i kada se vrši povećanje doze bilo kog od ovih lekova.

Dodatno, u ovom istraživanju, incidenca pojave miopatije je bila oko 0,24% kod pacijenata kineskog porekla koji su koristili simvastatin u dozi od 40 mg ili kombinaciju ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg

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

Acipimox ima sličnu strukturu kao niacin. Iako acipimox nije proučavan, rizik za mišićne toksične efekte može biti sličan efektu niacina.

### Efekti na jetru

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

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

U postmarketinškom praćenju nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su retki slučajevi insuficijencije jetre sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda kod pacijenata koji su primali statine, uključujući simvastatin. Ukoliko se, tokom terapije lekom Zocor, pojavi ozbiljno oštećenje funkcije jetre praćeno kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemija, ili žutica, treba odmah prekinuti terapiju. Ukoliko se ne dokaže da je neki drugi etiološki faktor uzrok ovih pojava, terapija lekom Zocor ne sme ponovo da se započinje.

Lek treba primenjivati oprezno kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola.

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

### Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju na to da statini, kao grupa lekova, dovode do povećanja nivoa glukoze u krvi i kod nekih pacijenata koji imaju visok rizik za pojavu dijabetesa u budućnosti, mogu da dovedu do pojave hiperglikemije koja zahteva odgovarajuće mere lečenja. Međutim, ovaj rizik je manji od koristi koju pruža smanjenje rizika za pojavu vaskularnih problema kod terapije statinima i stoga ne treba da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente koji imaju ovaj rizik (nivo glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijskim testovima, a na osnovu nacionalnih smernica.

### Intersticijalna bolest pluća

Kod primene nekih statina, uključujući simvastatin, prijavljeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, a posebno kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji (videti odeljak 4.8). Manifestacije ove bolesti mogu da uključuju dispneu, neproduktivni kašalj i opšte loše stanje (zamor, gubitak telesne mase i groznica). Ako se sumnja da je pacijent dobio intersticijalnu bolest pluća treba prekinuti terapiju statinima.

## Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost simvastatina kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (dečaci u II ili većem stadijumu prema *Tanner*-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije) su procenjivane u kontrolisanoj kliničkoj studiji. Pacijenti koji su primali simvastatin su imali profil neželjenih iskustava uopšteno sličan iskustvu pacijenata koji su primali placebo. **Doze veće od 40 mg nisu proučavane u ovoj populaciji.** U ovoj ograničenoj kliničkoj studiji, nije otkriven efekat mehanizma delovanja na rast ili seksualno sazrevanje kod adolescenata oba pola, niti bilo kakav efekat na dužinu menstrualnog ciklusa kod devojčica (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.1). Ženske osobe adolescentskog uzrasta bi trebalo posavetovati da koriste odgovarajuće kontraceptivne metode u toku trajanja terapije simvastatinom (videti odeljke 4.3 i 4.6). Kod pacijenata uzrasta < 18 godina, efikasnost i bezbednost nisu proučavane za periode terapije koji su trajali > 48 nedelja a dugotrajni efekti na fizičko, intelektualno i seksualno sazrevanje su nepoznati. Simvastatin nije proučavan kod pacijenata mlađih od 10 godina, kao ni kod dece u prepubertetskoj dobi ni kod devojčica u periodu pre prve menstruacije.

## Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malpsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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

**Konsultujte informacije o propisivanju svih istovremeno upotrebljenih lekova kako biste dobili dalje informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili potencijalom za promene enzima ili transportera i mogućim podešavanjem doze i režima doziranja.**

Studije interakcije rađene su samo na odraslim ispitanicima.

## Farmakodinamske interakcije

*Interakcije sa hipolipemijskim lekovima koji mogu da izazovu miopatiju kada se daju u monoterapiji*  
Rizik od miopatije i rabdomiolize raste ukoliko se istovremeno koriste fibrati. Osim toga postoji farmakokinetička interakcija sa gemfibrozilom čiji rezultat je porast koncentracija simvastatina u plazmi (videti *Farmakokinetičke interakcije* i odeljke 4.3 i 4.4). Nema dokaza da je rizik od miopatije, u slučaju kada se simvastatin i fenofibrat daju u istovremenoj terapiji, veći od zbira rizika svakog od ova dva leka pojedinačno. Za druge fibrate ne postoje odgovarajući podaci o farmakovigilanci niti farmakokinetički podaci. Retki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani sa istovremenom primenom simvastatina i doza niacina koje modifikuju nivo lipida ( $\geq 1$  g dnevno) (videti odeljak 4.4).

## Farmakokinetičke interakcije

Preporuke u vezi interakcija sa lekovima date su u sledećoj tabeli (potpuniji podaci nalaze se u samom tekstu, takođe videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4):

Interakcije udružene sa povećanim rizikom od miopatije/rabdomiolize

Lekovi koji stupaju u interakciju	Preporuke za propisivanje
<i>Snažni inhibitori CYP3A4, npr.</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Kontraindikovana kombinacija sa simvastatinom.



Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	
Ostali fibrati (osim fenofibrata)	Ne sme se prekoračiti doza od 10 mg simvastatina dnevno .
Fusidinska kiselina	Ne preporučuje se istovremena primena sa simvastatinom.
Niacin (nikotinska kiselina) ( $\geq 1$ g dnevno)	Ne preporučuje se primena sa simvastatinom, kod pacijenata azijskog porekla
Amjodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ne sme se prekoračiti doza od 20 mg simvastatina dnevno.
Lomitapid	Kod pacijenata sa HoFH, ne sme se prekoračiti doza od 40 mg simvastatina dnevno.
Sok od grejpfruta	Izbegavati sok od grejpfruta u toku uzimanja simvastatina.

### *Dejstvo drugih lekova na simvastatin*

#### *Interakcije koje uključuju inhibitore CYP3A4*

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

Istovremena primena simvastatina sa itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i medicinskim proizvodima koji sadrže kobicistat je kontraindikovana, što se takođe odnosi i na istovremenu primenu sa gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (videti odeljak 4.3). Ukoliko je pacijentu neophodno dati snažan inhibitor CYP3A4 (lekove koji povećavaju PIK otprilike 5 puta ili više), terapija simvastatinom mora se privremeno obustaviti (razmotriti primenu alternativnog statina) dok pacijent uzima ove lekove. Treba biti pažljiv prilikom istovremene primene simvastatina sa nekim manje snažnim inhibitorima CYP3A4 kao što su flukonazol, verapamil, diltiazem (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Flukonazol*

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

### *Ciklosporin*

Rizik od miopatije/rabdomiolize raste prilikom istovremene primene ciklosporina sa simvastatinom, stoga je istovremena primena sa ciklosporinom kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4). Iako mehanizam ove pojave nije potpuno jasan, dokazano je da ciklosporin povećava površinu ispod krive (PIK) inhibitora HMG-CoA reduktaze. Porast PIK-a za simvastatinsku kiselinu je verovatno delimično posledica inhibicije CYP3A4 i/ili OATP1B1.

### *Danazol*

Rizik od pojave miopatije i rabdomiolize povećan je pri istovremenoj primeni danazola sa simvastatinom, stoga je istovremena upotreba sa danazolom kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

### *Gemfibrozil*

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

### *Fusidinska kiselina*

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

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

### *Amjodaron*

Rizik za pojavu miopatije/rabdomiolize raste prilikom istovremenog uzimanja amjodarona sa simvastatinom (videti odeljak 4.4). U kliničkom ispitivanju miopatija je zabeležena kod 6% pacijenata koji su istovremeno uzimali simvastatin u dozi od 80 mg sa amjodaronom.

Stoga, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju amjodaron, doza simvastatina ne sme da bude veća od 20 mg dnevno.

### *Blokatori kalcijumskih kanala*

- *Verapamil*

Rizik od pojave miopatije i rabdomiolize se povećava istovremenim uzimanjem verapamila sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili 80 mg (videti odeljak 4.4). Prema rezultatima farmakokinetičke studije, primene kombinacije simvastatina i verapamila povećava izloženost simvastatinskoj kiselinu 2,3, verovatno delimično i zbog inhibicije CYP3A4. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno uzimaju verapamil.

- *Diltiazem*

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

- *Amlodipin*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju amlodipin i simvastatin imaju povećan rizik za pojavu miopatije. Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istovremena primena amlodipina, povećava izloženost simvastatinskoj kiselinu 1,6 puta. Zbog toga doza simvastatina ne sme biti veća od 20 mg dnevno kod onih pacijenata koji istovremeno primaju amlodipin.

### *Lomitapid*

Rizik od miopatije i rbdomiolize može biti povećan kod istovremenog uzimanja lomitapida sa simvastatinom (videti odeljke 4.3 i 4.4). Stoga, kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, doza simvastatina ne sme biti veća od 40 mg dnevno prilikom istovremene primene ovog leka sa lomitapidom.

#### *Umereni inhibitori CYP3A4*

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

#### *Inhibitori OATP1B1 transportnih proteina*

Simvastatinska kiselina je supstrat transportnog proteina OATP1B1. Istovremena primena lekova koji inhibiraju transportni protein OATP1B1 može dovesti do povećane koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi i može povećati rizik od miopatije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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

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

#### *Niacin (nikotinska kiselina)*

Pri istovremenoj primeni simvastatina sa dozama niacina (nikotinske kiseline) koje utiču na lipide ( $\geq 1$  g/dan) prijavljeni su retki slučajevi miopatije/rbdomiolize. Prema rezultatima farmakokinetičke studije, istovremena primena pojedinačne doze od 2 g nikotinske kiseline sa produženim oslobađanjem i simvastatina u dozi od 20 mg je rezultirala u umerenom povećanju PIK-a simvastatina i simvastatinske kiseline i  $C_{max}$  plazma koncentracija simvastatinske kiseline.

#### *Sok od grejpfruta*

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

#### *Kolhicin*

Tokom istovremene primene kolhicina i simvastatina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega zabeleženi su slučajevi miopatije i rbdomiolize. Preporučuje se strogo kliničko praćenje pacijenata koji uzimaju ovu kombinaciju.

#### *Rifampicin*

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

#### *Efekti simvastatina na farmakokinetiku ostalih lekova*

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

#### *Oralni antikoagulansi*

U dve kliničke studije od kojih je jedna obavljena na zdravim dobrovoljcima, a druga na pacijentima sa hiperholesterolemijom, simvastatin u dozi od 20 do 40 mg dnevno blago je pojačao dejstvo kumarinskih antikoagulanasa: protrombinsko vreme izraženo kao internacionalni normalizovani odnos (INR), poraslo je sa 1,7 na 1,8 kod zdravih dobrovoljaca, odnosno sa 2,6 na 3,4 kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, u odnosu na početnu vrednost. Opisani su veoma retki slučajevi povećanja INR-a (*International Normalized Ratio*). Kod pacijenata koji uzimaju kumarinske antikoagulanse, protrombinsko vreme treba odrediti pre početka korišćenja simvastatina, a potrebno ga je često kontrolisati u ranom stadijumu terapije da bi se

utvrdilo da nije došlo do značajnih promena u protrombinskom vremenu. Kada se dokaže da je protrombinsko vreme stabilno, isto se može kontrolisati u uobičajenim intervalima preporučenim za pacijente koji primaju kumarinske antikoagulanse. Ukoliko se doza simvastatina promeni ili se terapija obustavi, potrebno je ponoviti isti postupak. U toku terapije simvastatinom nije se javljalo krvarenje niti promene protrombinskog vremena kod pacijenata koji ne uzimaju antikoagulanse.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Lek Zocor je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Nije utvrđena bezbednost primene leka kod trudnica. Nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije o primeni simvastatina kod trudnica. Dobijeni su retki izveštaji o kongenitalnim anomalijama posle intrauterinog izlaganja ploda inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Međutim, u jednoj analizi oko 200 prospektivno praćenih trudnoća izloženih leku Zocor ili nekom drugom srodnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze tokom prvog trimestra trudnoće, incidenca kongenitalnih anomalija bila je slična kao u opštoj populaciji. Broj ispitivanih trudnoća bio je statistički dovoljan da bi se isključio 2,5 puta ili veći porast kongenitalnih anomalija u odnosu na opštu incidencu.

Iako ne postoje dokazi da se učestalost pojave kongenitalnih anomalija kod potomaka pacijentkinja koje su koristile lek Zocor ili neki drugi srodni inhibitor HMG-CoA reduktaze, razlikovala od učestalosti u opštoj populaciji, terapija majki lekom Zocor tokom trudnoće može da smanji koncentraciju mevalonata kod fetusa, koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hroničan proces na koji prekid hipolipemijske terapije u toku trudnoće ima malo uticaja u smislu dugoročnog rizika vezanog za primarnu hiperholesterolemiju. Iz tih razloga lek Zocor se ne sme koristiti kod trudnica, kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili sumnjaju da su trudne. Terapiju lekom Zocor morase obustaviti tokom trudnoće ili dok se ne dokaže da žena nije trudna (videti odeljke 4.3 i 5.3).

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

#### **4.8. Neželjena dejstva**

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

U HPS studiji (videti odeljak 5.1) kojom je obuhvaćeno 20536 pacijenata lečenih lekom Zocor u dozi od 40 mg dnevno (n=10269) ili placebo (n=10267) tokom prosečno 5 godina, profili bezbednosti između pacijenata su bili međusobno slični. Učestalost prekida terapije zbog neželjenih dejstava bila je slična (4,8%

kod pacijenata koji su dobijali 40 mg leka Zocor i 5,1% kod pacijenata koji su dobijali placebo). Incidenca miopatije iznosila je <0,1% kod pacijenata lečenih sa 40 mg leka Zocor. Povećane vrednosti transaminaze (>3 x GGN, potvrđene ponovljenim testom) javile su se kod 0,21% (n=21) pacijenata lečenih sa 40 mg leka Zocor, u poređenju sa 0,09% (n=9) pacijenata koji su dobijali placebo.

Učestalost pojave neželjenih dejstava rangirana je prema sledećem: veoma česta (>1/10), česta (≥1/100, <1/10), povremena (≥1/1000, <1/100), retka (≥1/10000, <1/1000), veoma retka (<1/10000), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema:

*Retka:* anemija

#### Poremećaji imunskog sistema:

*Veoma retka:* anafilaksa

#### Psihijatrijski poremećaji

*Veoma retka:* insomnija

*Nepoznata:* depresija

#### Poremećaji nervnog sistema:

*Retka:* glavobolja, parestezija, vrtoglavica, periferna neuropatija

*Veoma retka:* poremećaj pamćenja

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

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

#### Gastrointestinalni poremećaji:

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

#### Hepatobilijarni poremećaji:

*Retka:* hepatitis/žutica

*Veoma retka:* insuficijencija jetre sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

*Retka:* osip, svrab, alopecija

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

*Retka:* miopatija \*(uključujući miozitis), rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje (videti odeljak 4.4), mialgija, grčevi mišića

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

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

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

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

*Nepoznata:* erektilna disfunkcija

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

*Retka:* astenija

Sindrom preosetljivosti opisan je retko i obuhvatao je sledeće pojave: angioedem, sindrom sličan lupusu, reumatsku polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, povećanu sedimentaciju eritrocita artritisa i artralgiu, urtikariju, fotosenzitivnost, groznicu, crvenilo, dispneju i opštu slabost.

#### Ispitivanja:

*Retka:* povećane vrednosti serumskih transaminaza (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza,  $\gamma$ -glutamil transpeptidaza) (videti odeljak 4.4 – *Efekti na jetru*), povećane vrednosti alkalne fosfataze; povećanje nivoa CK u serumu (videti odeljak 4.4).

Tokom primene statina, uključujući lek Zocor, zabeleženi su slučajevi povećanja nivoa HbA1c i nivoa glukoze u serumu natašte.

U postmarketinškom periodu nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su retki slučajevi kognitivnog oštećenja (na primer: gubitak pamćenja, zaboravnost, amnezija, poremećaj pamćenja, stanje konfuzije) koji su bili povezani sa primenom statina, uključujući simvastatin. Ove neželjene reakcije obično nisu bile ozbiljne i bile su reverzibilne nakon prestanka uzimanja statina, uz razlike u vremenu proteklom do pojave simptoma (1 dan do nekoliko godina) i vremenu proteklom do rezolucije simptoma (medijana vremena od 3 nedelje).

Kod upotrebe nekih statina zabeležene su sledeće dodatne neželjene reakcije:

- Poremećaji spavanja, uključujući i noćne more
- Seksualna disfunkcija
- Dijabetes melitus: Učestalost ove pojave zavisi od toga da li ima ili nema prisustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

Do danas je opisano samo nekoliko slučajeva predoziranja: maksimalna uneta doza bila je 3,6 grama. Svi pacijenti su se oporavili bez posledica. U slučaju predoziranja nije potrebna specifična terapija već samo simptomatske i potporne mere.

#### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

## 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** inhibitor HMG-CoA reduktaze

**ATC šifra:** C10A A01

### Mehanizam dejstva

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

Dokazano je da lek Zocor smanjuje normalnu i povećanu koncentraciju LDL-C. LDL se stvara od lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) i katabolišu ga uglavnom receptori koji imaju veliki afinitet za LDL. Mehanizam dejstva leka Zocor na smanjenje koncentracije LDL može da obuhvata kako smanjenje koncentracije VLDL holesterola (VLDL-C) tako i indukciju LDL receptora, što sve vodi ka smanjenoj produkciji i povećanoj razgradnji LDL-C. Apolipoprotein B takođe značajno opada tokom terapije lekom Zocor. Osim toga, lek Zocor umereno povećava vrednosti HDL-C i smanjuje vrednosti TG u plazmi. Kao rezultat ovih promena smanjuje se odnos ukupnog holesterola prema HDL-C i odnos LDL i HDL holesterola.

### Klinička efikasnost i bezbednost

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

U HPS studiji (engl. *Heart Protection Study*) - ispitivan je efekat terapije lekom Zocor na 20536 pacijenata (starosti 40-80 godina), sa ili bez hiperlipidemije i sa koronarnom bolešću srca ili drugim okluzivnim bolestima arterija ili diabetes melitusom. U ovoj studiji 10269 pacijenata je dobijalo lek Zocor u dozi od 40 mg dnevno i još 10267 pacijenata dobijalo je placebo tokom perioda prosečno 5 godina. Na početku ispitivanja 6793 pacijenta (33%) imalo je koncentraciju LDL-C ispod 116 mg/dL; 5063 pacijenata (25%) imalo je koncentraciju između 116 i 135 mg/dL i 8680 pacijenata (42%) imalo je vrednosti veće od 135 mg/dL.

Terapija lekom Zocor u dozi od 40 mg dnevno u poređenju sa placeboom značajno je smanjila rizik od mortaliteta svih uzroka (1328 [12,9%] u grupi lečenoj simvastatinom u odnosu na 1507 [14,7%] pacijenata koji su dobijali placebo,  $p=0,0003$ ), zahvaljujući smanjenju stope mortaliteta od koronarne bolesti za 18% (587 [5,7%] prema 707 [6,9%],  $p=0,0005$ ; apsolutno smanjenje rizika od 1,2%). Smanjenje nevasikularnog mortaliteta nije dostiglo statistički značajan nivo. Lek Zocor je takođe smanjio rizik od velikih koronarnih događaja (kompozitni ishod koji se sastojao od nefatalnog infarkta miokarda (IM) ili smrti zbog koronarne bolesti srca) za 27% ( $p<0,0001$ ). Lek Zocor je smanjio potrebu za koronarnom revaskularizacijom (uključujući i koronarni by-pass ili perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku) kao i za postupcima periferne i druge nekoronarne revaskularizacije za 30% ( $p<0,0001$ ), odnosno 16% ( $p=0,006$ ). Lek Zocor je smanjio rizik za pojavu moždanog udara za 25% ( $p<0,0001$ ) koji se može pripisati redukciji ishemijskog moždanog udara za 30% ( $p<0,0001$ ). Osim toga, u podgrupi pacijenata sa dijabetesom, lek Zocor je smanjio rizik za nastanak makrovaskularnih komplikacija, uključujući i hiruršku perifernu revaskularizaciju (hirurška intervencija ili angioplastika), amputaciju donjih ekstremiteta, ili ulkuse na nozi za 21% ( $p=0,0293$ ). Proporcionalna redukcija stope ovih događaja bila je slična u svakoj podgrupi ispitivanih pacijenata, uključujući i one bez koronarne bolesti, ali koji su patili od cerebrovaskularnih oboljenja ili oboljenja perifernih arterija, oba pola, koji su na početku studije bili ili mlađi ili stariji od 70 godina, sa ili bez hipertenzije, a posebno one čiji je LDL holesterol bio ispod 3,0 mmol/L u vreme uključenja u studiju.

U Skandinavskoj studiji (engl. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) preživljavanja sa simvastatinom (4S), efekat terapije lekom Zocor na ukupni mortalitet procenjivan je kod 4444 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i početnim vrednostima ukupnog holesterola između 212 i 309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). U ovom multicentričnom, randomizovanom dvostruko slepom placebo kontrolisanom ispitivanju pacijenti sa anginom pektorisa ili prethodnim infarktom miokarda a koji su uz dijetu i standardnu negu, uzimali lek Zocor u dozi od 20 do 40 mg dnevno ( $n=2221$ ) ili placeboom ( $n=2223$ ), u trajanju od 5,4 godine (srednje vreme). Lek Zocor je smanjio rizik od smrti za 30 % (apsolutni rizik smanjen je za 3,3%). Rizik od smrti od

koronarne bolesti srca bio je smanjen za 42% (apsolutni rizik smanjen je za 3,5%). Lek Zocor je takođe smanjio rizik za pojavu velikih koronarnih događaja (smrt od koronarne bolesti srca plus nefatalni, „tih“ infarkt miokarda potvrđen u bolnici) za 34%. Osim toga lek Zocor je značajno smanjio rizik za pojavu fatalnih i nefatalnih cerebrovaskularnih događaja (moždani udar i tranzitorni ishemijski atak) za 28%. Nije bilo statistički značajne razlike između dve ispitivane grupe u odnosu na mortalitet koji nije kardiovaskularnog porekla.

U SEARCH studiji (engl. *The Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocystein*) procenjivan je efekat terapije lekom Zocor u dozi od 80 mg u poređenju sa dozom od 20 mg (srednje vreme praćenja 6,7 godina) na velike vaskularne događaje (veliki vaskularni događaji definišu se kao fatalna koronarna bolest srca, nefatalni infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, nefatalni ili fatalni moždani udar, ili periferna revaskularizacija) kod 12064 pacijenta sa infarktom miokarda u anamnezi. Nije bilo značajne razlike u incidenci velikih vaskularnih događaja između dve grupe; lek Zocor u dozi od 20 mg (n=1553; 25,7%) u poređenju sa lekom Zocor u dozi od 80 mg (n=1447; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u vrednostima LDL-C između dve grupe tokom cele studije bila je  $0,35 \pm 0,01$  mmol/L. Profil bezbednosti primene leka bio je sličan između dve ispitivane grupe, osim što je incidenca miopatije bila oko 1,0% kod pacijenata koji su dobijali lek Zocor u dozi od 80 mg u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su primali lek u dozi od 20 mg. Oko polovina ovih slučajeva miopatije pojavila se tokom prve godine primanja terapije. Incidenca miopatije u svakoj narednoj godini terapije bila je oko 0,1%.

#### *Primarna hiperholesterolemija i kombinovana hiperlipidemija*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

U dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, 175 pacijenata (99 dečaka u II ili većem stadijumu prema Tanner-ovoj skali seksualnog sazrevanja, a devojčice makar jednu godinu nakon prve menstruacije uzrasta od 10 do 17 godina (prosečna starost 14,1 godina) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (heFH) je randomizovano na simvastatin ili placebo u periodu od 24 nedelje (osnovna studija). Za uključivanje u studiju zahtevan je LDL-C početne vrednosti između 160 i 400 mg/dL i najmanje jedan roditelj sa LDL-C vrednostima  $> 189$  mg/dL. Doza simvastatina (jednom dnevno uveče) iznosila je 10 mg tokom prvih 8 nedelja, 20 mg u toku drugih 8 nedelja, i 40 mg posle toga. U produžetku koji je trajao 24 nedelje, 144 pacijenta izabrana da nastave sa terapijom su primala simvastatin 40 mg ili placebo.

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

Nakon 24 nedelje terapije simvastatinom (u dozama koje su rasle od 10, 20 pa do 40 mg dnevno, u intervalima od 8 nedelja), Zocor je smanjio vrednosti LDL-holesterola za 36,8 % (placebo: 1,1 % povećanje u odnosu na početne vrednosti), Apo B za 32,4 % (placebo: 0,5 %), i srednju vrednost triglicerida za 7,9 % (placebo: 3,2 %) a povećao srednje vrednosti HDL-holesterola za 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dugoročna korist upotrebe leka Zocor na kardiovaskularne događaje kod dece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je nepoznata.

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

## **5.2. Farmakokinetički podaci**



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

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

#### Resorpcija

Simvastatin se dobro resorbuje kod ljudi i pri prvom prolazu kroz jetru dolazi do intenzivne ekstrakcije. Metabolizam u jetri zavisi od protoka krvi kroz jetru. Jetra je primarno mesto delovanja aktivnog oblika leka. Posle oralnog doziranja, manje od 5% unete doze leka nalazi se u sistemske cirkulaciji u obliku beta-hidroksi kiseline. Maksimalne koncentracije aktivnih inhibitora u plazmi dostižu se za oko 1 do 2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istovremeno uzimanje hrane i leka ne utiče na resorpciju.

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

#### Distribucija

Vezivanje simvastatina i njegovog aktivnog metabolita za proteine plazme veće je od 95%.

#### Eliminacija

Simvastatin je supstrat CYP3A4 (videti odeljke 4.3 i 4.5). Glavni metaboliti simvastatina prisutni u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri aktivna metabolita. Nakon davanja oralne doze radioaktivno-obeležene simvastatina kod ljudi, 13% radioaktivnosti izlučuje se putem urina, a 60 % putem fecesa u roku od 96 sati. Količina leka nađena u fecesu predstavlja resorbovan ekvivalent leka izlučen u žuči, kao i neresorbovani lek. Posle intravenske injekcije metabolita beta-hidroksi kiseline, prosečno poluvreme eliminacije iznosilo je 1,9 sati. U proseku je samo 0,3% doze koja je data i.v. izlučeno putem urina u obliku inhibitora.

Simvastatinska kiselina se aktivno preuzima u hepatocite preko transportnog proteina OATP1B1.

Simvastatin je supstrat za efluksni transporter BCRP.

#### *Posebne populacije*

##### *SLCO1B1 polimorfizam*

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Na osnovu standardnih ispitivanja farmakodinamike, ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti na životinjama, zaključeno je da se ne mogu očekivati neki drugi rizici po zdravlje pacijenta, osim onih koji se mogu očekivati zbog farmakološkog mehanizma delovanja. Nakon primene maksimalno podnošljive doze simvastatina kod pacova i kunića nije došlo do pojave malformacija fetusa i nije bilo efekta na plodnost, reproduktivnu funkciju kao ni na neonatalni razvoj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

butilhidroksianizol (E 320)

askorbinska kiselina (E 300)  
limunska kiselina, monohidrat (E 330)  
celuloza, mikrokristalna (E 460)  
skrob, preželatinizovan  
magnezijum-stearat (E 572)  
laktoza, monohidrat

Omotač tablete:

hidroksipropilmetilceluloza (E464)  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
titan-dioksid (E171)  
talk (E553)  
gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172, C.I. 77492) (tablete od 10 i 20 mg)  
gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

### Zocor od 10 mg

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji iz 2 dela: (Al) aluminijumske folije i PVC/PE/PVDC (polivinilhlorid/polietilen/polivinildenhlrorid) folije sa 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta, (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek .

### Zocor od 20 mg

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji iz 2 dela: (Al) aluminijumske folije i PVC/PE/PVDC (polivinilhlorid/polietilen/polivinildenhlrorid) folije sa 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta, (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

### Zocor od 40 mg

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji iz 2 dela: (Al) aluminijumske folije i PVC/PE/PVDC (polivinilhlorid/polietilen/polivinildenhlrorid) folije. U složivoj kartonskoj kutiji nalazi se 2 blistera sa po 14 tableta, ukupno 28 tableta.

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

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd-Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Zocor 10 mg: 515-01-00177-18-002

Zocor 20 mg: 515-01-00178-18-002

Zocor 40 mg: 515-01-02124-14-001

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

Datum prve dozvole:

Zocor 10 mg: 09.12.1997.

Zocor 20 mg: 09.12.1997.

Zocor 40 mg: 25.05.2000.

Datum poslednje obnove dozvole:

Zocor 10 mg: 08.02.2019.

Zocor 20 mg: 08.02.2019.

Zocor 40 mg: 24.11.2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00152-2019-8-003 od 19.04.2019.