

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simvastatin ratiopharm 10 mg potahované tablety

Simvastatin ratiopharm 20 mg potahované tablety

Simvastatin ratiopharm 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Simvastatin ratiopharm 10 mg: Simvastatinum 10 mg a 71,55 mg monohydrátu laktózy v 1 potahované tabletě.

Simvastatin ratiopharm 20 mg: Simvastatinum 20 mg a 142,86 mg monohydrátu laktózy v 1 potahované tabletě.

Simvastatin ratiopharm 40 mg: Simvastatinum 40 mg a 285,76 mg monohydrátu laktózy v 1 potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku

Simvastatin ratiopharm 10 mg: Světle růžové, oválné, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Simvastatin ratiopharm 20 mg: Žlutohnědé, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Simvastatin ratiopharm 40 mg: Růžové, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Léčba primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidémie, jako adjuvans k dietě, pokud odpověď na samotnou dietu a jiná nefarmakologická opatření (např. cvičení, redukce hmotnosti) jsou nedostatečná.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie jako adjuvans k dietě a další léčbě snižující lipidy (např. aferéza LDL) nebo pokud takové způsoby léčby nejsou vhodné.

Kardiovaskulární prevence

Redukce kardiovaskulární mortality a morbidity u pacientů s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem mellitem s normální nebo zvýšenou hladinou cholesterolu, jako adjuvans ke korekci dalších rizikových faktorů a ke kardioprotektivní léčbě (viz odst. 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací rozmezí je 5-80 mg/den podaných perorálně v jedné dávce večer. Úprava dávky, pokud je nezbytná, by měla být prováděna v intervalech nejméně 4 týdny až do maximální denní dávky 80 mg/den podané v jedné dávce večer. Dávka 80 mg je doporučena pouze u pacientů s vážnou

hypercholesterolémií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých nebylo léčebných cílů dosaženo pomocí nižších dávek a pokud se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz body 4.4 a 5.1).

Hypercholesterolémie

U pacienta by měl být zaveden standardní dietní režim snižující cholesterol a v této dietě by měl pokračovat i v průběhu léčby přípravkem Simvastatin ratiopharm. Obvyklá počáteční dávka je 10-20 mg denně podaných v jedné dávce večer. U pacientů, u kterých je žádoucí větší snížení hladiny LDL cholesterolu (více než 45 %), může být počáteční dávka 20-40 mg denně v jedné dávce večer. Úprava dávkování, pokud je nezbytná, by měla být prováděna, jak je popsáno výše.

Homozygotní familiární hypercholesterolémie

Na základě výsledků kontrolované klinické studie je doporučena dávka simvastatinu 40 mg/den užitá jednorázově večer. Simvastatin se užívá jako přídatný způsob léčby k jiným formám hypolipidemické léčby (např. aferéza LDL) u těchto pacientů nebo v případech, kdy nejsou tyto formy léčby k dispozici.

Kardiovaskulární prevence

U pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (ICHS, s nebo bez hyperlipidémie) je obvyklá dávka 20-40 mg denně podaná jednorázově večer. Tato léčba může být zahájena současně s dietou a cvičením. Úprava dávkování, pokud je nezbytná, by měla být prováděna, jak je popsáno výše.

Současná léčba

Simvastatin je účinný v monoterapii nebo v kombinované terapii spolu se sekvestranty žlučových kyselin. Časový odstup je buď více než 2 hodiny před nebo více než 4 hodiny po užití sekvestrantů žlučových kyselin.

U pacientů užívajících simvastatin současně s fibráty (kromě gemfibrozilu (viz bod 4.3) nebo fenofibrátu) nesmí dávka simvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů užívajících současně se simvastatinem amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem nebo přípravky obsahující elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka simvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5.).

Dávkování při poruše funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nezbytná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je nutné podávání dávek simvastatinu vyšších než 10 mg/den pečlivě zvážit, a jsou-li nutné, podávat je opatrně.

Užití u starších pacientů

Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace

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

U dětí a dospívajících (chlapci Tannerova stupně II a vyššího a dívky, které jsou alespoň jeden rok po první menstruaci, ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií je obvyklá doporučená výchozí dávka 10 mg jednou denně večer. Dětem a dospívajícím musí být před zahájením léčby simvastatinem předepsána standardní dieta snižující cholesterol; tuto dietu je nutno dodržovat i v průběhu léčby simvastatinem.

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

Zkušenosti se simvastatinem u prepubertálních dětí jsou omezené.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, inhibitorů HIVproteázy (např. nelfinaviru), erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu) (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání gemfibrozilu, cyklosporinu nebo danazolu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rhabdomyolýza

Simvastatin, stejně jako další inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou občas vyvolat myopatii, která se manifestuje bolestí svalů, citlivostí nebo slabostí svalů a výrazným zvýšením kreatinkinázy (>10krát vyšší než horní hranice normálu (ULN)). Zřídka se myopatie může manifestovat jako rhabdomyolýza s nebo bez sekundárního renálního selhání vyvolaného myoglobinúrií a ojediněle se objevily fatální případy.

Riziko myopatie je zvýšeno při vysokých hladinách inhibitorů aktivity HMG-CoA reduktázy.

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy je závislé na dávce. Incidence pozorovaná v klinických studiích, ve kterých byli pacienti pečlivě monitorováni a byly vyloučeny některé přípravky kvůli interakcím, byla přibližně 0,03 % při dávce 20 mg, 0,08 % při dávce 40 mg a 0,4 % při dávce 80 mg.

V těchto studiích byli pacienti pečlivě sledováni a některé vzájemně se ovlivňující léčivé přípravky byly vyřazeny.

V klinickém hodnocení, kde byli pacienti s infarktem myokardu v anamnéze léčeni simvastatinem 80 mg/den (střední hodnota doby sledování 6,7 roku), byla incidence myopatie přibližně 1,0 % v porovnání s 0,02 % u pacientů léčených dávkou 20 mg/den. Přibližně polovina těchto případů myopatie se vyskytla během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1 % (viz body 4.8 a 5.1).

Riziko myopatie je v porovnání s jinými terapiemi založenými na statinech u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg vyšší, přičemž účinnost ohledně snížení LDLC je podobná. Proto se dávka 80 mg smí používat pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolémií a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých nebylo léčebných cílů dosaženo při nižších dávkách a tam, kde se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky. U pacientů užívajících simvastatin v dávce 80 mg, u nichž je potřebné interagující léčivo, se musí použít nižší dávka simvastatinu nebo alternativní režim založený na statinech s nižším potenciálem k lékovým interakcím (viz dále *Opatření ke snížení rizika myopatie způsobeného interakcemi léčivých přípravků* a body 4.2, 4.3 a 4.5).

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušování léčby statiny.

Sledování hladin kreatinkinázy (CK)

Hladina CK by neměla být měřena bezprostředně po namáhavém cvičení nebo v případě jiného možného důvodu zvýšení hladin CK, jelikož interpretace výsledku by mohla být sporná. Pokud jsou hladiny CK signifikantně zvýšené (více než 5x ULN), je třeba měření zopakovat během 5-7 dnů, aby se výsledky potvrdily.

Před zahájením léčby

Všichni pacienti, kteří začínají užívat simvastatin, nebo u kterých je třeba dávku zvýšit, by měli být poučeni o riziku myopatie a nutnosti neprodleně oznámit lékaři jakékoliv nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivost nebo slabost svalů.

Opatrnosti je třeba u pacientů s predispozičními faktory rhabdomyolýzy. Před zahájením léčby simvastatinem je nezbytné změřit bazální hladiny CK v následujících případech:

- starší pacienti (≥ 65 let)
- ženské pohlaví
- porucha funkce ledvin
- nekontrolovaný hypothyroidismus
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze
- svalové poškození způsobené statiny nebo fibráty v anamnéze
- abusus alkoholu

V takových případech je nutno zvážit poměr prospěchu z léčby k jeho riziku, přičemž se doporučuje klinické sledování. Jestliže se u pacienta při užívání statinů či fibrátů již vyskytlo svalové onemocnění, léčba jinými zástupci této skupiny se smí zahájit pouze se zvýšenou opatrností. Jestliže hodnota CK výrazně překračuje normální hodnotu ($> 5 \times \text{ULN}$), léčba se nesmí zahájit.

Během léčby

Jestliže se během léčby statinem objeví bolesti, slabost nebo křeče svalů, musí se změřit hodnota CK. Jestliže se tato hodnota bez náročné fyzické zátěže výrazně zvýšila ($> 5 \times \text{ULN}$), léčba se musí ukončit. Jestliže jsou svalové symptomy závažné a způsobují denní obtíže, i pokud je hodnota CK $< 5 \times \text{ULN}$, může se zvážit přerušování léčby. Jestliže je podezření na myopatii z jakýchkoli jiných příčin, musí se léčba ukončit.

Jestliže symptomy odezní a CK se vrátí k normálu, může se uvažovat o opětovném nasazení statinu či zavedení léčby jiným statinem v nejnižší dávce a za pečlivého sledování.

U pacientů titrovaných na dávku 80 mg byl pozorován vyšší výskyt myopatie (viz bod 5.1). Doporučuje se pravidelné stanovování kreatinkinázy, protože to může být užitečné při zjišťování subklinických případů myopatie. Neexistuje však žádná záruka, že takové sledování vzniku myopatie zabrání.

Terapie simvastatinem má být dočasně přerušena na několik dnů před plánovaným chirurgickým zákrokem nebo pokud nastane jakýkoli závažný zdravotní nebo chirurgický stav.

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

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje současným užíváním simvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako je itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIVproteázy (např. nelfinavir), nefazodon), stejně jako s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem. Použití těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je také zvýšeno současným užíváním amiodaronu, amlodipinu, verapamilu nebo diltiazemu spolu s určitými dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). Riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy, může být zvýšeno při současném užívání kyseliny fusidové se statiny (viz bod 4.5).

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

Podávání simvastatinu s gemfibrozilem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie a rhabdomyolýzy, dávka simvastatinu nesmí u pacientů současně užívajících fibráty s výjimkou fenofibrátu překročit 10 mg denně (viz body 4.2 a 4.5.). Při předepisování fenofibrátu spolu se simvastatinem je nutná opatrnost, protože obě látky mohou při samostatném podání vyvolávat myopatii.

Kombinovaného použití simvastatinu v dávkách vyšších než 20 mg denně spolu s amiodaronem, amlodipinem, verapamilem nebo diltiazemem je nutno se vyvarovat (viz body 4.2 a 4.5).

Pacienti užívající spolu se simvastatinem, zejména ve vyšších dávkách, další léky označované jako středně silné inhibitory CYP3A4, mohou být rizikem myopatie ohroženi více. Pokud se simvastatin podává se středně silnými inhibitory CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně 2- až 5násobně), může být nutná úprava dávky simvastatinu. U některých středně silných inhibitorů CYP3A4, např. diltiazemu, se doporučuje maximální dávka simvastatinu 20 mg (viz bod 4.2).

Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie; proto se má v závislosti na předepsané dávce zvážit úprava dávky simvastatinu. Současné podávání elbasviru a grazopreviru se simvastatinem nebylo studováno, nicméně u pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka simvastatinu přesáhnout 20 mg denně (viz bod 4.5). Ve vzácných případech byla myopatie/rhabdomyolýza spojena se současným podáváním inhibitorů HMGCoA reductázy a niacinu (kyselina nikotinová) v dávkách modifikujících lipidy (≥ 1 g/den), přičemž každá z těchto látek může sama o sobě způsobit myopatii.

Lékaři uvažující o kombinované léčbě spočívající v podávání simvastatinu a niacinu (kyselina nikotinová) v dávkách modifikujících lipidy (≥ 1 g/den) nebo přípravků obsahujících niacin musí pečlivě uvážit potenciální přínosy a rizika a musí pacienty pečlivě sledovat s ohledem na výskyt jakýchkoli známek a symptomů bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, zejména během prvních měsíců léčby a při zvyšování dávky kteréhokoli z léčiv.

V předběžné analýze probíhající studie klinických výsledků nezávislý výbor sledující bezpečnost zjistil vyšší, než očekávanou incidenci myopatie u čínských pacientů užívajících simvastatin v dávce 40 mg a kyselinu nikotinovou/laropiprant 2 000 mg/40 mg. Proto je při léčení čínských pacientů simvastatinem (zejména v dávkách 40 mg nebo vyšších) a niacinem (kyselina nikotinová) v dávkách modifikujících lipidy (≥ 1 g/den) nebo přípravky obsahujícími niacin potřebná opatrnost. Jelikož riziko myopatie je závislé na dávce, používání simvastatinu v dávce 80 mg v kombinaci s lipidy modifikujícími dávkami (≥ 1 g/den) niacinu (kyselina nikotinová) nebo s přípravky obsahujícími niacin se u čínských pacientů nedoporučuje. Zda je riziko myopatie při kombinovaném podávání simvastatinu s lipidy modifikujícími dávkami (≥ 1 g/den) niacinu (kyselina nikotinová) nebo s přípravky obsahujícími niacin zvýšeno i u jiných asijských pacientů, není známo.

Nedoporučuje se současné užití simvastatinu a kyseliny fusidové, proto má být zváženo dočasné vysazení simvastatinu během léčby kyselinou fusidovou (viz bod „Interakce s jinými léčivými látkami a jiné formy interakce“).

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Účinky na játra

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

Doporučuje se provádět jaterní testy před zahájením léčby a poté vždy, když je to z klinického hlediska třeba. Pacienti, u nichž se dávka zvýší na 80 mg, musí před zvýšením dávky, 3 měsíce po zvýšení dávky na 80 mg a následně periodicky (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby podstoupit dodatečné vyšetření. Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin sérových transamináz. U těchto pacientů je nutné vyšetření urychleně zopakovat a poté častěji kontrolovat. Jestliže hladiny transamináz vykazují progresi, zvláště pokud se zvýší na 3 x ULN a přetrvávají, musí se simvastatin vysadit. Mějte na paměti, že ALT může pocházet ze svalů a proto její zvýšení spolu s kreatinkinázou může ukazovat na myopatii (viz výše *Myopatie/rhabdomyolýza*). Přípravek by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří konzumují značná množství alkoholu. Stejně jako v případě ostatních hypolipidemických přípravků, bylo po terapii simvastatinem hlášeno středně závažné (< 3 x ULN) zvýšení hladin sérových transamináz. Tyto změny se objevily brzy po zahájení terapie simvastatinem, byly často přechodného rázu, nebyly doprovázeny žádnými symptomy a léčbu nebylo nutno přerušit.

Intersticiální plicní nemoc

U některých statinů, včetně simvastatinu, byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, úbytek na váze a horečka). Pokud vznikne podezření na intersticiální plicní nemoc, musí se léčba statinem ukončit.

Myasthenia gravis a oční forma myasthenie

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myasthenie (viz bod 4.8). Přípravek Simvastatin ratiopharm musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Pediatrická populace

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

Pomocné látky

Tablety obsahují malé množství butyl hydroxyanisolu (E320), který dráždí spojivky, kůži a sliznice. Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Snížení funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici simvastatinu a zvyšovat riziko myopatie a rhabdomyolýzy. Snížení jejich funkce se může vyskytovat jako důsledek inhibice interagujícími přípravky (např. cyklosporin) nebo u pacientů, kteří jsou nosiči genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu SLCO1B1 (c.521T>C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici simvastatinu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užíváním vysokých dávek simvastatinu (80 mg) je obecně, bez genetického testování, asi 1 %. Na základě výsledků studie SEARCH mají homozygotní nosiči alely C (nazýváni také CC), kteří jsou

lčeni 80 mg simvastatinu, v prbhu jednoho roku lčby riziko vzniku myopatie 15 %, zatímco u heterozygotních nosičů alely C (CT) je riziko 1,5 %. U nosičů nejčastějšího genotypu (TT) (viz bod 5.2) je odpovídající riziko 0,3 %. Tam, kde je to možné, má být v rámci posouzení individuálních přínosů a rizik lčby před předepsáním simvastatinu v dávce 80 mg zvaženo genetické vyšetření na přítomnost alely C a u nosičů genotypu CC se má od předepsání vysoké dávky upustit. Nepřítomnost tohoto genu při genetickém vyšetření ovšem nevylučuje, že se myopatie může vyskytnout.

4.5 Interakce s jinými léčivými látkami a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemiky, která mohou při samostatném podávání vyvolat myopatii

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání s fibráty. Navíc dochází k farmakokinetické interakci s gemfibrozilem, jejímž výsledkem jsou zvýšené plazmatické koncentrace simvastatinu (viz dále *Farmakokinetické interakce* a body 4.3 a 4.4). Pokud se současně podává simvastatin a fenofibrát, nejsou k dispozici důkazy o tom, že by riziko myopatie překračovalo souhrn jednotlivých rizik pro každý přípravek. Pro ostatní fibráty nejsou k dispozici odpovídající údaje farmakovigilance a farmakokinetiky. Při současném podávání simvastatinu s lipidy modifikujícími dávkami niacinu (≥ 1 g/den) byly pozorovány vzácné případy myopatie/rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Preskripční doporučení ohledně interagujících látek jsou shrnuta v níže uvedené tabulce (další podrobnosti jsou uvedeny v textu; viz také body 4.2, 4.3 a 4.4).

Lékové interakce související se zvýšeným rizikem myopatie/rhabdomyolýzy

| Interagující látka | Preskripční doporučení |
|---|--|
| Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIVproteázy (např. nelfinavir) Nefazodon Cyklosporin Danazol Gemfibrozil | Kontraindikováno se simvastatinem. |
| Další fibráty (kromě fenofibrátu) | Nepřekračovat dávku 10 mg simvastatinu denně. |
| Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir | Nepřekračovat dávku 20 mg simvastatinu denně. |
| Kyselina fusidová | Simvastatin se nesmí podávat současně s kyselinou fusidovou |
| Grepová šťáva | Během podávání simvastatinu se vyvarovat požívání grepové šťávy. |

Účinky jiných léčiv na simvastatin

Interakce zahrnující inhibitory CYP3A4

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

Kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, inhibitory HIVproteázy (např. nelfinavirem), erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonem, stejně jako s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem jsou kontraindikovány (viz bod 4.3). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, je nutno během léčby terapii simvastatinem vysadit. Při kombinování simvastatinu s některými méně účinnými inhibitory CYP3A4: flukonazolem, verapamilem nebo diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4), je nutno postupovat opatrně.

Flukonazol

Při současném podávání simvastatinu a flukonazolu byly hlášeny vzácné případy rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy je při současném podávání cyklosporinu se simvastatinem zvýšeno; proto je podávání s cyklosporinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Přestože mechanismus není zcela prozkoumán, bylo prokázáno, že cyklosporin zvyšuje hodnoty AUC inhibitorů HMG-CoA reductázy. Ke zvýšení hodnoty AUC kyseliny simvastatinové dochází nejspíše částečně v důsledku inhibice CYP3A4.

Danazol

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je při současném podávání danazolu se simvastatinem zvýšeno; proto je podávání s danazolem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje hodnotu AUC kyseliny simvastatinové 1,9násobně, nejspíše v důsledku inhibice glukuronidační dráhy (viz body 4.3 a 4.4). Současné podávání s gemfibrozilem je kontraindikováno.

Amiodaron

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je při současném podávání amiodaronu se simvastatinem zvýšeno (viz bod 4.4). V klinické studii byla myopatie popsána u 6 % pacientů se simvastatinem v dávce 80 mg spolu s amiodaronem. Proto dávka simvastatinu nesmí u pacientů léčených současně amiodaronem překročit 20 mg denně.

Tikagrelor

Souběžné podávání simvastatinu a tikagreloru zvyšovalo C_{max} a AUC simvastatinu o 81 %, resp. 56 % a zvyšovalo C_{max} a AUC kyseliny simvastatinu o 64 %, resp. 52 % s individuálním zvýšením až na 2-3násobek. Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně může vyvolat nežádoucí účinky simvastatinu a má být zvaženo z pohledu možného prospěchu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Nedoporučuje se souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg.

Blokátory vápníkového kanálu

Verapamil

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

Diltiazem

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je při současném podávání diltiazemu a simvastatinu v dávce 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání diltiazemu k 2,7násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka simvastatinu proto nesmí u pacientů současně léčených diltiazemem překročit 20 mg denně.

Amlodipin

Pacienti léčení amlodipinem současně se simvastatinem mají zvýšené riziko myopatie. Ve farmakokinetické studii způsobilo podávání amlodipinu 1,6násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové. Dávka simvastatinu proto nesmí u pacientů současně léčených amlodipinem překročit 20 mg denně.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Pacienti užívající spolu se simvastatinem, zejména ve vyšších dávkách, další léky označované jako středně silné inhibitory CYP3A4, mohou být rizikem myopatie ohroženi více.

Inhibitory transportního proteinu OATP1B1

Kyselina simvastatinová je substrát transportního proteinu OATP1B1. Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory transportního proteinu OATP1B1, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kyseliny simvastatinové a ke zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.3 a 4.4).

Inhibitory BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)

Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory BCRP, včetně přípravků obsahujících elbasvir nebo grazoprevir, může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2 a 4.4).

Niacin (kyselina nikotinová)

Při současném podávání simvastatinu s lipidy modifikujícími dávkami niacinu (kyseliny nikotinové) (≥ 1 g/den) byly pozorovány vzácné případy myopatie/rhabdomyolýzy. Ve farmakokinetické studii vedlo současné podání jediné 2g dávky kyseliny nikotinové s prodlouženým uvolňováním spolu se simvastatinem v dávce 20 mg k mírnému zvýšení AUC simvastatinu a kyseliny simvastatinové a C_{max} kyseliny simvastatinové v plazmě.

Kyselina fusidová

Simvastatin nesmí být současně podáván s kyselinou fusidovou. U pacientů dostávajících tuto kombinaci byla hlášena rhabdomyolýza (včetně smrtelných případů). U pacientů, kde je systémové užití kyseliny fusidové považováno za nezbytné, by měla být léčba statiny přerušena po dobu léčby kyselinou fusidovou. Pacientům má být doporučeno vyhledat lékařskou pomoc okamžitě, pokud se objeví příznaky svalové slabosti, bolesti nebo zvýšené citlivosti.

Léčba statiny smí být znovu zahájena sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Ve výjimečných případech, kdy je potřeba dlouhodobá léčba kyselinou fusidovou, např. při léčbě závažných infekcí, by měla být současná léčba simvastatinem a kyselinou fusidovou zvážena případ od případu a pod přísným lékařským dohledem.

Grepová šťáva

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

Kolchicin

Existují hlášení myopatie a rhabdomyolýzy při současném podávání kolchicinu a simvastatinu pacientům s nedostatečnou funkcí ledvin. U pacientů užívajících tuto kombinaci se doporučuje pečlivé klinické sledování.

Rifampicin

Jelikož rifampicin je silným induktorem CYP3A4, může se u pacientů dlouhodobě léčených rifampicinem (např. léčba tuberkulózy) objevit ztráta účinnosti simvastatinu. Ve farmakokinetické studii na normálních dobrovolnících byla hodnota plochy pod křivkou průběhu koncentrace (AUC) kyselině simvastatinové při současném podávání rifampicinu snížena o 93 %.

Účinky simvastatinu na farmakokinetiku jiných léčiv

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

Perorální antikoagulancia

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Simvastatin ratiopharm je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost přípravku u těhotných žen nebyla stanovena, jelikož nebyly prováděny žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Jsou k dispozici pouze ojedinělá hlášení vrozených anomálií plodu po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy. Přesto byla incidence vrozených anomálií popsána v analýze cca 200 prospektivně sledovaných těhotenství, exponovaných v prvním trimestru simvastatinu nebo jiným látkám příbuzným inhibitorům HMG-CoA reduktázy, srovnatelná s běžnou populací. Tento počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostatečný k vyloučení 2,5násobného nebo většího nárůstu vrozených anomálií vůči základní hodnotě incidence.

Rovněž není prokázáno, že by se incidence vrozených anomálií u potomstva pacientů, užívajících simvastatin nebo jiné látky příbuzné inhibitorům HMG-CoA reduktázy, lišila od běžné populace.

Léčba matky simvastatinem může redukovat fetální hladiny mevalonátu, což je prekurzor biosyntézy cholesterolu.

Ateroskleróza je chronický proces a pouhé vysazení hypolipidemik během těhotenství by nemělo mít velký dopad na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolémií. Z těchto důvodů se simvastatin nesmí podávat těhotným ženám, ženám, které se snaží otěhotnět nebo u nichž lze těhotenství předpokládat. Léčbu simvastatinem je nutno po dobu těhotenství nebo do vyloučení těhotenství přerušit (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda se simvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Protože do lidského mateřského mléka se vylučuje mnoho látek a s ohledem na potenciální závažné nežádoucí reakce nesmějí ženy užívající simvastatin své děti kojit (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Četnosti následujících nežádoucích účinků, které byly popsány během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh, se uvádějí podle jejich výskytu ve velkých, dlouhodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích včetně studií HPS a 4S zahrnujících 20 536 (HPS) a 4 444 pacientů (4S) (viz bod 5.1). V případě studie HPS byly zaznamenávány pouze závažné příhody jako je myalgie, zvýšení sérových transamináz a CK. V případě studie 4S byly zaznamenávány všechny nežádoucí příhody uvedené dále. Pokud byl v těchto studiích výskyt nežádoucích příhod při podávání simvastatinu nižší než u placebo nebo stejný jako u placebo, a pokud byly s rozumnou mírou příčinné souvislosti spontánně hlášeny podobné příhody, jsou tyto příhody klasifikovány jako “vzácné”.

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

Četnosti nežádoucích účinků jsou řazeny následujícím způsobem: velmi časté (> 1/10), časté (\geq 1/100, < 1/10), méně časté (\geq 1/1 000, < 1/100), vzácné (\geq 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: anemie

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe

Psychiatrické poruchy:

Velmi vzácné: nespavost

Není známo: deprese

Poruchy nervového systému:

Vzácné: bolest hlavy, parestézie, závrať, periferní neuropatie

Velmi vzácné: poruchy paměti

Není známo: myasthenia gravis

Poruchy oka:

Vzácné: rozmazané vidění, postižení zraku

Není známo: oční forma myastenie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Není známo: intersticiální plicní nemoc (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

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

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: hepatitida/žloutenka

Velmi vzácné: jaterní selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, svědění, alopecie

Velmi vzácné: lichenoidní lékový výsev

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Vzácné: myopatie* (včetně myositidy), rhabdomyolýza s akutním selháním ledvin nebo bez něj (viz bod 4.4), myalgie, svalové křeče

* V klinickém hodnocení se myopatie vyskytovala s četností „časté“ u pacientů léčených simvastatinem 80 mg/den v porovnání pacienty léčenými dávkou 20 mg/den (1,0 %, respektive 0,02 %) (viz body 4.4 a 4.5).

Velmi vzácné: ruptura svalu

Není známo: tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Není známo: erektilní dysfunkce

Velmi vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Vzácné: astenie

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

Vyšetření:

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

U některých statinů byly hlášeny další nežádoucí účinky:

Poruchy spánku, včetně nočních můr

Ztráta paměti

Sexuální dysfunkce

Diabetes mellitus: Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Pediatrická populace

Děti a dospívající (10 až 17 let věku)

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování. Maximální užitá dávka byla 3,6 g simvastatinu. Všichni pacienti se zotavili bez následků.

Specifická léčba neexistuje, v případě předávkování by měla být přijata symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitor HMG-CoA reductázy

ATC kód: C10AA01

Po perorálním podání je simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzován v játrech na odpovídající beta-hydroxy kyselinu se silnou aktivitou na inhibici reductázy HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductáza). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Simvastatin snižuje normální i zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu. LDL je vytvářen z VLDL a je katabolizován hlavně přes LDL-receptory.

Mechanismus účinku snižování LDL-cholesterolu simvastatinem pravděpodobně zahrnuje jak snížení koncentrace VLDL-cholesterolu, tak i indukci LDL-receptorů, což vede ke snížení tvorby a také ke zvýšení katabolismu LDL-cholesterolu. Koncentrace apolipoproteinu B se během léčby simvastatinem také snižuje. Simvastatin vyvolává mírné zvýšení HDL-cholesterolu a snížení triglyceridů v plazmě. V souhrnu tyto změny vedou ke snížení poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu k HDL-cholesterolu.

Vysoké riziko ischemické choroby srdeční nebo stávající ischemická choroba srdeční

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

Léčba simvastatinem v dávce 40 mg/den ve srovnání s placebem významně snížila riziko mortality ze všech příčin (1 328 [12,9 %] u pacientů léčených simvastatinem versus 1 507 [14,7 %] u pacientů s placebem; $p = 0,0003$), a to v důsledku 18% snížení koronární smrti (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; snížení absolutního rizika o 1,2 %). Pokles výskytu smrti z nevasculárních příčin nedosáhl statistické významnosti. Simvastatin také snížil riziko závažných koronárních příhod (souhrnný hodnocený parametr nefatálního IM nebo smrti v důsledku ICHS) o 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin snížil potřebu koronární revaskularizace (včetně koronárního bypassu nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiky) a periferních a jiných nekoronárních revaskularizačních výkonů o 30 % ($p < 0,0001$) a 16 % ($p = 0,006$) (v uvedeném pořadí). Simvastatin snížil riziko cévních mozkových

příhod o 25 % ($p < 0,0001$), tento výsledek lze připsat 30% snížení výskytu ischemických cévních mozkových příhod ($p < 0,0001$). Navíc v podskupině pacientů s diabetem snížil simvastatin riziko rozvoje makrovaskulárních komplikací včetně periferních revaskularizačních procedur (operace nebo angioplastika), amputací dolních končetin nebo vředů na dolních končetinách o 21 % ($p = 0,0293$). Úměrné snížení výskytu příhod bylo v každé podskupině pacientů podobné, včetně podskupiny bez jedinců ischemické choroby srdeční, ale s postižením cerebrovaskulárních nebo periferních tepen, mužů i žen, a to jedinců ve věku pod i nad 70 let při vstupu do studie, s hypertenzí nebo bez ní, a hlavně jedinců se vstupní koncentrací LDL-cholesterolu pod 3,0 mmol/l.

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

Studie Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) hodnotila účinky léčby simvastatinem v dávce 80 mg v porovnání s 20 mg (medián doby pozorování 6,7 roku) na velké cévní příhody (major vascular events – MVEs; definované jako fatální ischemická choroba srdeční, nefatální infarkt myokardu, koronární revaskularizace, nefatální nebo fatální mrtvice nebo periferní revaskularizace) u 12 064 pacientů s infarktem myokardu v anamnéze. V incidenci MVEs mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný významný rozdíl; simvastatin v dávce 20 mg ($n = 1 553$; 25,7 %) vs. simvastatin v dávce 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %); RR 0,94, 95% interval spolehlivosti: 0,88 až 1,01. Absolutní rozdíl v LDL-C mezi těmito dvěma skupinami byl v průběhu studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/litr. Bezpečnostní profily byly v obou skupinách podobné s tou výjimkou, že incidence myopatie byla přibližně 1,0 % u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg v porovnání s 0,02 % u pacientů na dávce 20 mg. Přibližně polovina těchto případů myopatie se vyskytla během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1 %.

Primární hypercholesterolemie a kombinovaná hyperlipidémie

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

Klinické studie u dětí a dospívajících (10 až 17 let věku)

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 175 pacientů (99 chlapců Tannerova stadia II a vyššího a 76 dívek, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci) ve věku 10 až 17 let (střední hodnota věku 14,1 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (heFH) randomizováno do skupiny léčené simvastatinem nebo placebem po dobu 24 týdnů (základní studie). Zařazení do studie vyžadovalo výchozí hodnoty LDL-C mezi 160 a 400 mg/dl a alespoň jednoho rodiče s hladinou LDL-C > 189 mg/dl. Dávkování simvastatinu (jednou denně večer) bylo 10 mg prvních 8 týdnů, 20 mg druhých 8 týdnů a následně 40 mg. Ve 24týdenním prodloužení studie, si pokračování v léčbě zvolilo 144 pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg simvastatinu nebo placebo.

Simvastatin významně snižoval plazmatické hladiny LDL-C, TG, a Apo B. Výsledky pokračování po 48 týdnech byly srovnatelné s výsledky základní studie. Po 24 týdnech léčby byla střední hodnota dosažených hodnot LDL-C 124,9 mg/dl (rozpětí: 64,0 až 289,0 mg/dl) ve skupině léčené simvastatinem v dávce 40 mg v porovnání s 207,8 mg/dl (rozpětí: 128,0 až 334,0 mg/dl) ve skupině léčené placebem.

Po 24 týdnech léčby simvastatinem (se zvyšováním dávky z 10 na 20 mg až na 40 mg denně v 8týdenních intervalech) simvastatin snižoval střední hodnoty LDL-C o 36,8 % (placebo: 1,1% vzestup výchozích hodnot), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) a medián hladin TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) a zvyšoval střední hodnoty hladin HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dlouhodobé přínosy simvastatinu na kardiovaskulární příhody u dětí s heFH nejsou známy. Bezpečnost a účinnost dávek nad 40 mg denně nebyly u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií studovány. Dlouhodobá účinnost léčby simvastatinem v dětství na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla zjišťována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatin je inaktivní lakton, který je *in vivo* snadno hydrolyzován na odpovídající beta-hydroxy kyselinu, účinný inhibitor HMG-CoA reductázy. Hydrolýza probíhá zejména v játrech, rychlost hydrolýzy v plazmě je velmi nízká.

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

Absorpce

Simvastatin je dobře absorbován a podléhá extenzivnímu efektu prvního průchodu játry (first-pass effect). Vychytávání játry je závislé na průtoku krve játry. Játra jsou prvním místem účinku aktivní formy. Dostupnost beta-hydroxy kyseliny simvastatinu v systémovém oběhu po perorální dávce je méně než 5 % podané dávky. Maximální plazmatické koncentrace aktivních metabolitů je dosaženo přibližně 1-2 hodiny po podání simvastatinu. Současný příjem potravy neovlivňuje absorpci. Farmakokinetika jednotlivé ani opakovaných dávek simvastatinu neprokazuje akumulaci látky ani po opakovaném podávání.

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

Distribuce

Vazba simvastatinu a jeho aktivních metabolitů na plazmatické bílkoviny je více než 95 %.

Eliminace

Simvastatin je substrátem CYP3A4 (viz bod 4.3 a 4.5). Nejvýznamnějším metabolitem simvastatinu přítomným v lidské plazmě je beta-hydroxy kyselina a 4 další aktivní metabolity. Po perorálním podání radioaktivně značeného simvastatinu bylo 13 % radioaktivity vyloučeno močí a 60 % stolicí do 96 hodin. Množství vyloučené stolicí reprezentuje množství simvastatinu vyloučeného žlučí a množství neabsorbované látky. Po intravenózní injekci beta-hydroxy kyseliny simvastatinu je jeho poločas 1,9 hodiny. V průměru pouze 0,3 % i.v. dávky bylo vyloučeno močí ve formě inhibitorů. Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1. Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP.

Zvláštní populace

Nosiči genu SLCO1B1, alely c.521T>C, mají nižší aktivitu OATP1B1. Průměrná expozice (AUC) hlavního aktivního metabolitu kyseliny simvastatinové je 120 % u heterozygotních nosičů alely C (CT) a 221 % u homozygotních nosičů (CC) v porovnání s pacienty, kteří mají nejčastěji se vyskytující genotyp (TT). Alela C má v evropské populaci frekvenci výskytu 18 %. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 je riziko zvýšené expozice simvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě výsledků konvenčních studií na zvířatech sledujících farmakodynamiku, toxicitu po opakovaném podání, genotoxicitu a kancerogenitu nelze očekávat další rizika pro pacienty, jež mohou vyplývat z farmakologického mechanismu účinku simvastatinu.

V maximálních tolerovaných dávkách simvastatin nezpůsobil u potkanů ani u králíků žádné malformace plodu a neměl vliv na fertilitu, reprodukční funkce a vývoj novorozence.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Simvastatin ratiopharm 10 mg, Simvastatin ratiopharm 20 mg a Simvastatin ratiopharm 40 mg: Monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, butylhydroxyanisol (E320), magnesium-stearát, kyselina askorbová, monohydrát kyseliny citronové,

Potahová vrstva:

10 mg: potahová soustava Opadry 33G24690 růžová-hypromelóza, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, triacetin, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172)

20 mg: potahová soustava Opadry 33G27286 žlutohnědá- hypromelóza, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, triacetin, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172)

40 mg: potahová soustava Opadry 33G24687 růžová- hypromelóza, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, triacetin, červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PE/PVDC-Aluminium)/, krabička.

Velikost balení:

Simvastatin ratiopharm 10 mg: 20, 28, 30, 50, 98 a 100 potahovaných tablet.

Simvastatin ratiopharm 20 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.

Simvastatin ratiopharm 40 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Simvastatin ratiopharm 10 mg: 31/286/02-C

Simvastatin ratiopharm 20 mg: 31/287/02-C

Simvastatin ratiopharm 40 mg: 31/288/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
06.11.2002 / 22.1.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU
24. 4. 2023