

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simvastatin Viatris 20 mg potahované tablety

Simvastatin Viatris 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Simvastatin Viatris 20 mg obsahuje 20 mg simvastatinu.

Jedna potahovaná tableta přípravku Simvastatin Viatris 40 mg obsahuje 40 mg simvastatinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje 57,7 mg monohydrátu laktózy.

Jedna 40mg potahovaná tableta obsahuje 115,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Simvastatin Viatris 20 mg je tmavě žlutohnědá, oválná, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými okraji, s vyraženým „SV3“ na jedné straně tablety a půlicí rýhou na druhé straně. Rozměry tablety jsou přibližně 7,6 x 4,6 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Simvastatin Viatris 40 mg je růžová, oválná, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými okraji s vyraženým „SV4“ na jedné straně tablety a „M“ na druhé straně. Rozměry tablety jsou přibližně 9,8 x 5,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Léčba primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie jako doplněk k dietě v případech nedostatečné odpovědi na dietu a další formy nefarmakologických opatření (např. na cvičení a redukci tělesné hmotnosti).

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) jako doplněk k dietě a dalším léčebným opatřením ke snížení hladiny lipidů (např. aferéza LDL) nebo v případech, kdy tato léčebná opatření nejsou vhodná.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity u pacientů s manifestacemi aterosklerózy nebo diabetes mellitus, kteří mají normální nebo zvýšené hladiny cholesterolu jako doplněk ke korekci jiných rizikových faktorů a k další kardioprotektivní léčbě (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka simvastatinu se pohybuje od 5 do 80 mg denně a podává se v jedné dávce večer perorálně. V případě potřeby lze dávku upravovat v intervalech minimálně 4 týdnů až na maximální dávku 80 mg denně podávanou v jedné dávce večer. Dávka 80 mg se doporučuje pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých se nepodařilo dosáhnout terapeutických cílů pomocí nižších dávek za předpokladu, že očekávaný přínos pro pacienta převažuje nad možnými riziky (viz body 4.4 a 5.1).

Hypercholesterolemie

Pacient má dodržovat standardní dietu snižující cholesterol a v této dietě má pokračovat i v průběhu léčby simvastatinem. Obvyklá počáteční dávka je 10 až 20 mg denně, která se podává jednou denně večer. U pacientů, u nichž je nutno snížit hladiny LDL-cholesterolu více (o více než 45 %), lze léčbu zahájit dávkou 20 až 40 mg denně podávanou v jedné dávce večer. V případě potřeby lze dávku upravovat podle pokynů uvedených výše.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Na základě výsledků kontrolované klinické studie je doporučená úvodní dávka simvastatinu 40 mg denně podávaná večer. Simvastatin je nutno užívat jako přídatný způsob léčby k jiným formám léčby (např. aferéza LDL) u výše uvedeného typu pacientů nebo v případech, kdy nejsou tyto formy léčby k dispozici.

U pacientů užívajících lomitapid současně se simvastatinem nesmí dávka simvastatinu překročit 40 mg/den (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Obvyklá dávka simvastatinu u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (ICHs, s hyperlipidemií nebo bez ní) je 20 až 40 mg denně podávaná v jedné dávce večer. Léčbu lze zahájit současně s dietoterapií a cvičením. V případě potřeby lze dávku upravovat podle pokynů uvedených výše.

Souběžná léčba

Simvastatin je účinný v monoterapii nebo v kombinované terapii spolu se sekvestranty žlučových kyselin. Simvastatin je třeba podat nejméně 2 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících Simvastatin Viatrix současně s fibráty, s výjimkou gemfibrozilu (viz bod 4.3) nebo fenofibrátu, nesmí dávka simvastatinu přesáhnout 10 mg denně. U pacientů užívajících amiodaron, amlodipin, verapamil nebo diltiazem, nebo přípravky obsahující elbasvir nebo grazoprevir současně se simvastatinem, nesmí dávka simvastatinu přesáhnout 20 mg denně (viz body 4.4 a 4.5).

Porucha 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 nutno podávání dávek nad 10 mg denně pečlivě zvážit a je-li to nutné, musí se podávat opatrně.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících (chlapci Tannerova stupně II a vyššího a dívky, které jsou alespoň jeden rok po menarche, 10-17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, je obvyklá doporučená počáteční dávka 10 mg jednou denně večer. Dětem a dospívajícím má být předepsána standardní nízkocholesterolová dieta před zahájením léčby simvastatinem, tato dieta má pokračovat během léčby simvastatinem.

Doporučené dávkovací rozmezí je 10-40 mg / den, maximální doporučená denní dávka je 40 mg / den. Dávky mají být individuální podle doporučeného cíle léčby stanoveného na základě doporučení pro léčbu pediatrických pacientů (viz bod 4.4 a 5.1). Úpravy mají být prováděny v intervalu 4 týdnů nebo delších.

Zkušenosti se simvastatinem u prepubertálních dětí jsou omezené.

Způsob podání

Perorální podání. Simvastatin Viatris může být podáván jedenkrát denně večer.

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 silných inhibitorů CYP3A4 (přípravků zvyšujících AUC přibližně 5x nebo více) (např. itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, inhibitorů proteázy HIV (např. nelfinavir), bocepreviru, telapreviru, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu, nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat) (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání gemfibrozilu, cyklosporinu a danazolu (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání lomitapidu s dávkami simvastatinu > 40 mg u pacientů s HoFH (homozygotní familiární hypercholesterolemie) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Myopatie/rabdomyolýza

Simvastatin, stejně jako další inhibitory HMG-CoA reduktázy, občas způsobuje myopatii, která se projevuje jako svalová bolest, citlivost nebo slabost spolu s hladinami kreatinkinázy zvýšenými

desetinásobně nad horní hranici normálu (ULN - upper limit of normal). Někdy může dojít až k rabdomyolýze s akutním selháním ledvin nebo bez něj, se sekundární myoglobinurií, a velmi vzácně došlo i k úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje se zvýšením hladiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy v plasmě (tj. zvýšením hladiny simvastatinu a kyseliny simvastatinové v plazmě), což může být částečně způsobeno interakcí léčiv, která interferují s metabolismem simvastatinu a/nebo transportními dráhami (viz bod 4.5).

Jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy souvisí riziko myopatie/rabdomyolýzy s velikostí dávky. V databázi klinické studie, ve které bylo léčeno 41 413 pacientů simvastatinem, z nichž 24 747 (asi 60 %) bylo zařazeno ve studiích se střední dobou sledování minimálně 4 roky, byl výskyt myopatie asi 0,03 % při dávce 20 mg/den, 0,08 % při dávce 40 mg/den a 0,61 % při dávce 80 mg/den. V těchto klinických studiích byli pacienti pečlivě monitorováni a některé léčivé přípravky se známou interakcí byly vyloučeny.

V klinické studii u pacientů s anamnézou infarktu myokardu léčených simvastatinem v dávce 80 mg denně (střední doba sledování 6,7 roku) byla incidence myopatie přibližně 1 % ve srovnání s incidencí 0,02 % u pacientů léčených dávkou 20 mg denně. K přibližně polovině případů myopatie došlo během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby činila přibližně 0,1 % (viz body 4.8 a 5.1).

Riziko myopatie je u pacientů větší při podávání simvastatinu v dávce 80 mg ve srovnání s jinými statiny s podobným snižujícím účinkem na LDL-cholesterol. Proto mají být 80mg dávky simvastatinu používány pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosáhli cílů léčby při nižších dávkách, a u kterých výhody léčby převažují nad možnými riziky. U pacientů užívajících simvastatin v dávce 80 mg, u nichž je nutná současná léčba přípravkem, u kterého hrozí riziko interakcí se simvastatinem, je nutné užívat nižší dávku simvastatinu nebo jiného statinu, s nižším potenciálem pro vznik lékových interakcí (viz níže Opatření ke snížení rizika myopatie v důsledku lékových interakcí a dále body 4.2, 4.3 a 4.5).

V klinických studiích, v nichž pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění byli léčeni simvastatinem 40 mg/den (medián sledování 3,9 let) byla incidence myopatie u nečínských pacientů (n = 7367) přibližně 0,05%, ve srovnání s 0,24% u čínských pacientů (n = 5468). Přestože jedinou asijskou populací hodnocenou v této klinické studii byla čínská populace je třeba opatrnosti při předepisování simvastatinu asijským pacientům a měla by být užívána co nejvyšší účinná dávka.

Snížená funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici kyseliny simvastatinové a zvyšovat riziko myopatie a rabdomyolýzy. Snížení jejich funkce se může vyskytovat jako důsledek inhibice interagujícími přípravky (např. cyklosporin) nebo u pacientů, kteří jsou nosiči genotypu SLCO1B1c.521T> C.

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu SLCO1B1 (c.521T> C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici kyseliny simvastatinové 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 léčeni 80 mg simvastatinu, v průběhu jednoho roku léčby 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 léčby před předepsáním simvastatinu v dávce 80 mg zváženo 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.

Měření kreatinkinázy

Kreatinkinázu (CK) nelze měřit po namáhavé fyzické zátěži, ani pokud existuje jakýkoli faktor, který způsobuje její zvýšení, protože by mohlo dojít k obtížím při interpretaci výsledné hodnoty. Pokud jsou hodnoty CK významně vyšší než normální hodnota ($> 5 \times \text{ULN}$), je třeba pro potvrzení výsledků provést nové měření za 5 až 7 dnů.

Před zahájením léčby

Před zahájením léčby simvastatinem nebo před zvýšením dávky je třeba vždy pacienty upozornit na nebezpečí myopatie a na to, aby neprodleně hlásili jakoukoli nevysvětlenou bolest, citlivost nebo slabost svalů.

Zvýšenou opatrnost je nutno zachovávat u pacientů, u nichž se vyskytují faktory, zvyšující riziko rabdomyolýzy.

Aby byla k dispozici referenční hodnota, je třeba zjistit hodnotu CK před zahájením léčby v těchto případech:

- starší pacienti (věk ≥ 65 let)
- ženské pohlaví
- poškození funkce ledvin
- nekontrolovaná hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- anamnéza toxického poškození svalů při léčbě statiny nebo fibráty
- nadměrné požívání alkoholu

V těchto případech je třeba zvážit, zda možný prospěch z léčby převažuje nad možnými riziky a je vhodné pacienty klinicky monitorovat. V případě anamnézy toxického poškození svalů při léčbě fibráty nebo statiny lze velmi opatrně zahájit léčbu jiným lékem stejné skupiny. Pokud jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšeny ($> 5 \times \text{ULN}$), nelze léčbu zahájit.

V průběhu léčby

Pokud se v průběhu léčby statinem u pacienta vyskytne svalová bolest, slabost nebo křeče, je nutno změřit hladinu CK. Pokud se zjistí významné zvýšení této hladiny ($> 5 \times \text{ULN}$), aniž došlo k těžké fyzické námaze, je nutno léčbu ukončit. Pokud jsou svalové příznaky závažné a působí každodenní obtíže, je nutno zvážit přerušení léčby i v případě, že hladiny CK $< 5 \times \text{ULN}$. V případě jakéhokoli podezření na myopatii je nutno přerušit léčbu.

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 přerušení léčby statiny (viz bod 4.8).

Pokud došlo k ústupu příznaků a návratu hladin CK k normálním hodnotám, lze zvážit obnovení léčby stejným statinem nebo podávání jiného statinu v nejnižší dávce a za pečlivého monitorování stavu

pacienta.

Vyšší incidence myopatie byla pozorována u pacientů léčených dávkou 80 mg (viz bod 5.1). Doporučuje se provádět pravidelná měření CK, protože mohou pomoci odhalit subklinické případy rozvíjející se myopatie. Není nicméně nijak zaručeno, že tento monitoring zabrání rozvoji myopatie.

Léčbu simvastatinem je třeba dočasně přerušit několik dní před rozsáhlejším chirurgickým zákrokem a v případech akutního onemocnění nebo stavu, který je nutno řešit chirurgickým zákrokem.

Opatření ke snížení rizika myopatie v důsledku lékových interakcí (viz rovněž bod 4.5)

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se významně zvyšuje při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu, inhibitorů proteázy HIV (nelfinavir), bocepreviru, telapreviru a nefazodonu, léčivé přípravky obsahující kobicistat) a také gemfibrozilu, cyklosporinu a danazolu. Používání těchto přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se rovněž zvyšuje při současném podávání amiodaronu, amlodipinu, verapamilu nebo diltiazemu s určitými dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). Riziko myopatie, včetně rabdomyolýzy, může být zvýšeno při současném užívání kyseliny fusidové se statiny (viz bod 4.5). U pacientů s HoFH, může být toto riziko zvýšeno užíváním lomitapidu současně se simvastatinem.

S ohledem na inhibici CYP3A4, je současné podávání simvastatinu s itakonazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (například nelfinavirem), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba silnými inhibitory CYP3A4 (přípravky zvyšujícími AUC přibližně 5x nebo více) nevyhnutelná, je nutné v této době přerušit léčbu simvastatinem (a je nutné zvážit použití jiného statinu). Při kombinované léčbě simvastatinem spolu s jinými slabšími inhibitory CYP3A4 (flukonazol, verapamil, diltiazem) (viz body 4.2 a 4.5) je třeba zachovávat opatrnost. V průběhu léčby simvastatinem je třeba se vyvarovat podávání grapefruitové šťávy.

Užívání simvastatinu s gemfibrozilem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie a rabdomyolýzy nemá dávka simvastatinu překročit 10 mg denně u pacientů užívajících simvastatin s jinými fibráty, s výjimkou fenofibrátu. (Viz body 4.2 a 4.5)

Při podávání fenofibrátu se simvastatinem je třeba zachovávat opatrnost, protože každý z těchto léků může vyvolat myopatii i při monoterapii.

Simvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání Simvastatinu Viatris a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Použití kombinované terapie simvastatinem v dávce vyšší než 20 mg denně spolu s amiodaronem, amlodipinem, verapamilem nebo diltiazemem je třeba se vyhnout. U pacientů s HoFH je nutné se vyhnout současnému užívání simvastatinu s lomitapidem v dávkách vyšších než 40 mg denně (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Pacienti užívající jiné léky známé svým mírným inhibičním účinkem na CYP3A4 současně se simvastatinem, zvláště pak simvastatinem ve vysokých dávkách, mohou mít zvýšené riziko myopatie. Při současném podávání simvastatinu se středně silnými inhibitory CYP3A4 (přípravky, které zvyšují AUC přibližně 2-5krát), může být nutné upravit dávku simvastatinu. U některých středně silných inhibitorů CYP3A4 např. diltiazem, se doporučuje maximální dávka 20 mg simvastatinu (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).

Vzácné případy myopatie/rabdomyolýzy byly spojeny se souběžným podáváním s inhibitory HMG-CoA reduktázy a dávkami niacinu (kyseliny nikotinové) majícími vliv na hladiny lipidů (≥ 1 g denně) vzhledem k tomu, že oba přípravky mohou myopatii způsobit i pokud jsou použity v rámci monoterapie.

V klinické studii (medián sledování 3,9 let), která zahrnovala pacienty s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob s dobře kontrolovanou hladinou LDL-C při podávání simvastatinu 40 mg/den s nebo bez ezetimibu 10 mg, nebyl prokázán dodatečný pozitivní vliv na kardiovaskulární sledované parametry při přidání lipidy modifikujících dávek (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové). Proto by lékaři podávající kombinovanou léčbu simvastatinem a dávkami niacinu (kyseliny nikotinové) majícími vliv na hladiny lipidů (≥ 1 g denně) nebo přípravky s obsahem niacinu mají pečlivě zvážit možné přínosy a rizika pro pacienta a mají pacienta pečlivě monitorovat pro případ vzniku příznaků, jako jsou svalová bolest, citlivost svalů, slabost, zejména během úvodních měsíců léčby a v situacích, kdy dochází ke zvyšování dávky kteréhokoliv z výše uvedených přípravků.

Kromě toho byla v této studii incidence myopatie přibližně 0,24% v případě čínských pacientů léčených simvastatinem 40 mg nebo kombinací ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ve srovnání s 1,24% u čínských pacientů léčených simvastatinem 40 mg nebo kombinací ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg v kombinaci s kyselinou nikotinovou/laropiprantem 2000 mg/40 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním. Přestože jedinou asijskou populací hodnocenou v této klinické studii byla čínská populace je třeba se vzhledem k vyšší incidenci myopatie v čínské než nečínské populaci vyvarovat použití simvastatinu s lipidy modifikujícími dávkami (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) u všech asijských pacientů.

Acipimox je strukturálně příbuzný niacinu. I když Acipimox nebyl studován, riziko toxických účinků na svaly může být podobné jako u niacinu.

Daptomycin

U inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin) podávaných současně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Při předepisování inhibitorů HMG-CoA reduktázy s daptomycinem je nutná opatrnost, jelikož každá z těchto látek může při samostatném podávání způsobit myopatii a/nebo rhabdomyolýzu. U pacientů užívajících daptomycin je třeba zvážit dočasné pozastavení podávání simvastatinu, pokud přínosy současného podávání nepřeváží riziko. Přečtěte si informace o předepisování daptomycinu, abyste získali další informace o této potenciální interakci s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin) a další pokyny týkající se monitorování. (viz bod 4.5)

Účinky na játra

V klinických studiích bylo u několika dospělých pacientů, jimž byl podáván simvastatin, pozorováno výrazné přetrvávající zvýšení ($> 3 \times \text{ULN}$) sérových transamináz. Po přerušení nebo ukončení léčby tímto lékem u těchto pacientů obvykle hladiny transamináz zvolna klesaly na úroveň před léčbou.

Doporučuje se provést funkční jaterní testy ještě před zahájením léčby a poté je opakovat, pokud je to klinicky indikováno. U pacientů, u nichž se dávka upraví na 80 mg, je třeba provést dodatečné testy před úpravou dávky a po 3 měsících od úpravy a poté je pravidelně opakovat (např. každého půl roku) v prvním roce léčby. Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin sérových transamináz, u nichž je nutno měření včas opakovat a později provádět častěji.

Jestliže hladiny transamináz vykazují progresi, zvláště pokud se zvýší na trojnásobek ULN a přetrvávají, má se simvastatin vysadit. Vezměte prosím v úvahu, že ALT se může vylučovat i ze svalů, vzestup ALT současně s kreatinkinázou může indikovat myopatii (viz výše *Myopatie a rhabdomyolýza*).

Vzácně byly po uvedení na trh hlášeny fatální a nefatální případy jaterního selhání u pacientů užívajících statiny, včetně simvastatinu. Pokud během léčby dojde k závažnému poškození jater s klinickými příznaky a/nebo hyperbilirubinemií nebo žloutenkou, léčba musí být ihned přerušena. Pokud není nalezena jiná příčina, léčba simvastatinem nesmí být znovu zahájena.

Lék je třeba užívat opatrně u pacientů, kteří konzumují značná množství alkoholu.

Stejně jako v případě ostatních hypolipidemik, bylo po léčbě simvastatinem hlášeno středně závažné ($< 3 \times \text{ULN}$) zvýšení hladin sérových transamináz. Tyto změny se objevily brzy po zahájení léčby simvastatinem, byly často přechodného rázu, nebyly doprovázeny žádnými příznaky a léčbu nebylo nutno přerušit.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykemii, 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Intersticiální plicní onemocnění

Při použití statinů včetně simvastatinu byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky tohoto onemocnění mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, pokles tělesné hmotnosti a horečka). Pokud je podezření na toto intersticiální plicní onemocnění, je třeba léčbu statiny ukončit.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost simvastatinu u pacientů ve věku 10-17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla vyhodnocena v kontrolovaných klinických studiích u dospívajících chlapců Tannerova stupně II a vyššího, a dívek, které byly nejméně jeden rok po menarche. Pacienti léčení simvastatinem měli podobný profil nežádoucích účinků jako pacienti léčení placebem. **Dávky vyšší než 40 mg nebyly u této populace zkoumány.** V této omezené kontrolované studii, nebyl nalezen žádný zjištěný vliv na růst nebo sexuální zrání u dospívajících chlapců a dívek, nebo jakýkoli vliv na délku menstruačního cyklu u dívek. (Viz body 4.2, 4.8 a 5.1) Dospívající ženy mají být poučeny o vhodných antikoncepčních metodách použitelných během terapie simvastatinem (viz body 4.3 a 4.6). U pacientů ve věku <18 let, nebyla účinnost a bezpečnost studována po dobu delší než 48 týdnů a dlouhodobý vliv na fyzický, psychický a sexuální vývoj není znám. Simvastatin nebyl studován u pacientů mladších 10 let věku, ani u pre-pubertálních dětí a dívek před první menstruací.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K potenciálním interakcím inhibitorů HMG-CoA reduktázy může přispět více mechanismů. Léčivé nebo rostlinné přípravky, které inhibují některé enzymy (např. CYP3A4) a/nebo transportní dráhy (např. OATP1B) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci simvastatinu a kyseliny simvastatinové, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

Konzultujte informace o předepisování všech souběžně užívaných léčivých přípravků pro bližší informace o možných interakcích se simvastatinem a/nebo o jejich potenciálu ovlivnit enzymy či transportéry a o možných úpravách dávky a režimů.

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemickými léčivými přípravky, které mohou při monoterapii vyvolat myopatii

Riziko myopatie, včetně rabdomyolýzy, se zvyšuje při současném podávání fibrátů. Dochází také k farmakokinetické interakci s gemfibrozilem vedoucí ke zvýšení plazmatických hladin simvastatinu (viz dále *Farmakokinetické interakce* a v bodech 4.3 a 4.4). Neexistuje žádný důkaz, že při současném podávání simvastatinu a fenofibrátu přesahuje riziko myopatie součet rizik při podání jednotlivých

léků. U jiných fibrátů nejsou k dispozici dostatečné údaje o farmakovigilanci a o farmakokinetice. Byly pozorovány vzácné případy myopatie/rabdomyolýzy při současném podávání simvastatinu s dávkami niacinu (kyseliny nikotinové) majícími vliv na hladiny lipidů (≥ 1 g denně) (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Doporučení pro preskribci týkající se látek vyvolávajících interakce uvádí tabula níže (další podrobnosti jsou v textu; viz také části 4.2, 4.3 a 4.4).

Interakce s jinými léčivými přípravky související se zvýšeným rizikem myopatie/rabdomyolýzy

Léky vyvolávající interakce	Doporučení pro preskripci
Silné inhibitory CYP3A4 Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cyklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindikovány se simvastatinem
Jiné fibráty (kromě fenofibrátu)	Nepřekračujte dávku simvastatinu 10 mg denně.
Fusidová kyselina	Nedoporučuje se v kombinaci se simvastatinem
Niacin (kyselina nikotinová) (≥ 1 g/den)	Nedoporučuje se v kombinaci se simvastatinem u asijských pacientů
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Nepřekračujte dávku simvastatinu 20 mg denně.
Lomitapid	U pacientů s HoFH nepřekračujte dávku 40 mg simvastatinu denně
Daptomycin	Je třeba zvážit dočasné pozastavení podávání simvastatinu u pacientů užívajících daptomycin, pokud přínosy současného podávání nepřeváží riziko (viz bod 4.4).
Tikagrelor	Dávky simvastatinu vyšší než 40 mg denně nejsou doporučeny.
Grapefruitová šťáva	Vyvarovat se podávání se simvastatinem.

Účinek jiných léčivých přípravků na simvastatin

Interakce, kterých se účastní inhibitory CYP3A4

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4. Silné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rabdomyolýzy zvýšením plasmatických koncentrací inhibitorů HMG-CoA reduktázy v průběhu léčby simvastatinem. Mezi tyto inhibitory patří itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, boceprevir, telaprevir, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat. Současné podávání itraconazolu vyvolalo více než desetinásobné zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou (aktivní metabolit beta-hydroxykyseliny). Telithromycin vyvolal jedenáctinásobné zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou.

Současné podávání simvastatinu s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavirem), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat je proto kontraindikováno stejně jako v případě gemfibrozilu, cyklosporinu a danazolu (viz bod 4.3). Pokud neexistuje žádná jiná možnost, než léčba silnými inhibitory CYP3A4 (přípravky zvyšujícími AUC přibližně 5x nebo více), je nutné v této době přerušit léčbu simvastatinem (a je nutné zvážit použití jiného statinu). Opatrnost je třeba při kombinované léčbě simvastatinem spolu s některými jinými slabšími inhibitory CYP3A4: flukonazolem, verapamilem nebo diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4).

Flukonazol

Při současném podávání simvastatinu a flukonazolu byly pozorovány vzácné případy rabdomyolýzy (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Riziko myopatie/rabdomyolýzy se při současném podávání cyklosporinu a simvastatinu zvyšuje, podávání současně s cyklosporinem je proto kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Ačkoli mechanismus této interakce není plně objasněn, bylo u cyklosporinu prokázáno, že zvyšuje AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Zvýšení AUC kyseliny simvastatinové je pravděpodobně částečně v důsledku inhibice CYP3A4 a/nebo OATP1B1.

Danazol

Při současném podávání danazolu se simvastatinem je riziko myopatie a rabdomyolýzy zvýšeno, podávání současně s danazolem je proto kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatinové 1,9násobně, možná v důsledku inhibice glukuronidační cesty biotransformace a/nebo inhibice OATP1B1 (viz body 4.3 a 4.4). Podávání simvastatinu současně s gemfibrozilem je proto kontraindikováno.

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Současné podávání této kombinace může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím obou látek.

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba simvastatinem. (Viz bod 4.4).

Amiodaron

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání amiodaronu a simvastatinu (viz bod 4.4). V klinické studii byla myopatie hlášena u 6 % pacientů, léčených simvastatinem v dávce 80 mg a amiodaronem. Dávka simvastatinu proto nemá překročit 20 mg denně u pacientů léčených současně amiodaronem.

Blokátory kalciového kanálu

- *Verapamil*

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání verapamilu spolu se simvastatinem v dávkách 40 mg nebo 80 mg (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání verapamilu ke 2,3násobnému zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou, zřejmě částečně kvůli inhibici CYP3A4. Dávka simvastatinu proto nemá překročit 20 mg denně u pacientů léčených současně verapamilem.

- *Diltiazem*

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání diltiazemu se simvastatinem v dávce 80 mg (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání s diltiazemem k 2,7násobnému zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Proto při současném podávání diltiazemu nemají dávky simvastatinu přesáhnout 20 mg denně.

- *Amlodipin*

Riziko myopatie se zvyšuje při současném podávání amlodipinu spolu se simvastatinem. Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání amlodipinu k 1,6násobnému zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou. Dávka simvastatinu proto nemá překročit 20 mg denně u pacientů léčených současně amlodipinem.

- *Lomitapid*

Při současném podávání lomitapidu se simvastatinem může být riziko myopatie a rabdomyolýzy zvýšeno (viz bod 4.3 a 4.4). Proto u pacientů s HoFH, kteří užívají současně lomitapid, nesmí dávka simvastatinu přesáhnout 40 mg denně.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Pacienti užívající jiné léky známé pro svůj mírný inhibiční účinek na CYP3A4 současně se simvastatinem, zvláště pak simvastatinem ve vyšších dávkách, mohou mít zvýšené riziko myopatie (viz bod 4.4).

Inhibitory transportního proteinu OATP1B1

Kyselina simvastatinová je substrátem pro transportní protein OATP1B1. Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory transportního proteinu OATP1B1 může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny simvastatinové a zvýšenému riziku myopatie (viz bod 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).

Interakce s glekaprevirem/pibrentasvirem:

Glekaprevir/pibrentasvir jsou účinnými inhibitory OATP1B1, OATP1B3 a MDR1 a slabými inhibitory BCRP. Současné podávání simvastatinu nebo kyseliny simvastatinové s uvedenými antiviroty vede ke zvýšené plazmatické koncentraci statinu, což může následně zvýšit riziko nežádoucích účinků závislých na dávce, jako je myopatie.

Niacin (kyselina nikotinová)

Byly pozorovány vzácné případy myopatie/rabdomyolýzy pokud byl simvastatin podáván spolu s dávkami niacinu (kyseliny nikotinové) majícími vliv na hladiny lipidů (≥ 1 g denně). Ve farmakokinetické studii vedlo podání jednorázové dávky 2g kyseliny nikotinové s prodlouženým uvolňováním spolu se simvastatinem v dávce 20 mg ke středně významnému zvýšení AUC simvastatinu a kyseliny simvastatinové a $C_{\max}$ plazmatických koncentrací kyseliny simvastatinové.

Tikagrelor

Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu zvyšovalo $C_{\max}$ a AUC o 81 %, resp. 56 % a zvyšovalo $C_{\max}$ a AUC kyseliny simvastatinové o 64 %, resp. o 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 zváženo z pohledu možného přínosu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Nedoporučuje se souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg.

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Současný příjem velkého množství grapefruitové šťávy (přes 1 litr denně) a simvastatinu vedlo k 7násobnému zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy ráno a simvastatinu večer vedlo k 1,9násobnému zvýšení. Proto je třeba zamezit podávání grapefruitové šťávy u pacientů léčených simvastatinem.

Kolchicin

Při současném podávání simvastatinu a kolchicinu pacientům s poruchou funkce ledvin byly hlášeny případy myopatie a rabdomyolýzy. U takovýchto pacientů se doporučuje pečlivé monitorování.

Daptomycin

U inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin) podávaných současně s daptomycinem může být zvýšené riziko výskytu myopatie a/nebo rabdomyolýzy

Rifampicin

Protože je rifampicin silný induktor CYP3A4, může u pacientů na dlouhodobé léčbě rifampicinem (například u tuberkulózy) dojít ke ztrátě účinku simvastatinu. Ve farmakokinetické studii na zdravých dobrovolnících došlo k poklesu AUC kyseliny simvastatinové v plazmě o 93 % při současném podání rifampicinu.

Účinek simvastatinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Simvastatin nemá inhibiční účinek na cytochrom P450 3A4. Proto se nepředpokládá, že by při léčbě simvastatinem došlo k ovlivnění plazmatických hladin látek metabolizovaných prostřednictvím cytochromu P450 3A4.

Perorální antikoagulancia

Ve dvou klinických studiích, jedné u zdravých dobrovolníků a druhé u pacientů s hypercholesterolemií, simvastatin v dávce 20 až 40 mg denně vyvolal lehké zvýšení účinku kumarinových antikoagulancií: protrombinový čas, uváděný v jednotkách INR (International Normalized Ratio), se zvýšil z výchozí hodnoty 1,7 na 1,8 ve studii s dobrovolníky a z 2,6 na 3,4 ve studii s pacienty. Byly hlášeny velmi vzácné případy zvýšení INR. U pacientů, užívajících kumarinová antikoagulancia, je třeba stanovit protrombinový čas před zahájením léčby simvastatinem a toto stanovení je nutno v časně fázi léčby opakovat dostatečně často, aby se zajistilo, že nedochází k významné změně protrombinového času. Jakmile se zjistí stabilní hodnoty protrombinového času, lze tento parametr monitorovat v intervalech obvykle doporučených pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Pokud se dávka simvastatinu změní nebo dojde k přerušení léčby, je nutno opakovat stejný postup. Léčba simvastatinem nebyla u pacientů, kteří neužívali antikoagulancia, doprovázena krvácením ani změnami protrombinového času.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Simvastatin je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Bezpečnost simvastatinu u těhotných žen není známa. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Existují zprávy, že ve vzácných případech došlo k vrozeným anomáliím po nitroděložní expozici inhibitory HMG-CoA reduktázy. V analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství, kdy v prvním trimestru došlo k expozici simvastatinem nebo jiným strukturálně podobným inhibitorem HMG-CoA reduktázy, se však ukázalo, že výskyt vrozených anomálií byl srovnatelný s normální populací. Počet těhotných žen v této analýze byl ze statistického hlediska dostatečný, aby vyloučil 2,5násobný a vyšší nárůst výskytu vrozených anomálií ve srovnání s normální populací.

Ačkoli neexistují důkazy, že výskyt vrozených anomálií u dětí pacientek užívajících simvastatin nebo jiný strukturálně podobný inhibitor HMG-CoA reduktázy se liší od výskytu v normální populaci, může podávání simvastatinu těhotné ženě snižovat u plodu hladiny mevalonátu, který je prekursorem při biosyntéze cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a pouhé přerušení léčby hypolipidemiky během těhotenství by nemělo mít velký vliv na dlouhodobá rizika spojená s primární hypercholesterolemií. Z tohoto důvodu nesmí simvastatin užívat těhotné ženy ani ženy, které chtějí otěhotnět či u nichž existuje podezření na těhotenství. Léčbu simvastatinem je třeba přerušit po dobu těhotenství či dokud se u ženy nevyloučí těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda jsou simvastatin nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se do mateřského mléka vylučuje mnoho látek a vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím reakcím, nesmí ženy užívající simvastatin kojit své děti (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se vlivu simvastatinu na fertilitu člověka. Simvastatin neměl žádný vliv na fertilitu samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Simvastatin nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení a obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že podle poregistračních zkušeností dochází vzácně k závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené dále, které byly hlášeny v klinických studiích a/nebo které jsou známy z poregistračních zkušeností, jsou klasifikovány podle četnosti výskytu na základě rozsáhlých, dlouhodobých, placebem kontrolovaných klinických studií včetně studie HPS, které se účastnilo 20 536 pacientů a 4S, které se účastnilo 4 444 pacientů (viz bod 5.1). Ve studii HPS byly zaznamenány pouze závažné nežádoucí účinky, jako je myalgie, zvýšení sérových transamináz a CK. Ve studii 4S byly zaznamenány všechny nežádoucí účinky uvedené dále. V případě, že došlo k spontánnímu hlášení nežádoucího účinku s dostatečně doloženou příčinnou souvislostí a přitom výskyt tohoto nežádoucího účinku při léčbě simvastatinem byl nižší nebo stejný jako při podávání placeba, je klasifikován jako “vzácný”.

Ve studii HPS (viz bod 5.1), které se účastnilo 20 536 pacientů léčených 40 mg simvastatinu denně (n = 10 269) nebo placebem (n = 10 267), byly bezpečnostní profily ve skupině léčené simvastatinem 40 mg a ve skupině léčené placebem srovnatelné po dobu 5 let. Vysazení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo v obou skupinách srovnatelné (u 4,8 % pacientů léčených simvastatinem 40 mg ve srovnání s 5,1 % pacientů ve skupině léčené placebem). Výskyt myopatie byl u pacientů léčených simvastatinem 40 mg nižší než 0,1 %.

Ke zvýšení sérových transamináz ($> 3 \times \text{ULN}$, což bylo potvrzeno opakovaným testem) došlo u 0,21 % (n = 21) pacientů léčených simvastatinem 40 mg ve srovnání s 0,09 % (n = 9) pacientů ve skupině léčené placebem.

Výskyt nežádoucích účinků je rozdělen následujícím způsobem: velmi časté ($>1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$), případy s neznámou frekvencí výskytu (kterou nelze na základě dostupných dat odhadnout).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: anémie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaxe

Psychiatrické poruchy:

Velmi vzácné: nespavost

Není známo: deprese.

Poruchy nervového systému:

Vzácné: bolesti hlavy, parestézie, závratě, 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 onemocnění (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: zácpa, abdominální bolest, flatulence, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: hepatitida/žloutenka

Velmi vzácné: fatální a nefatální případy jaterního selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, svědění (pruritus), alopecie.

Velmi vzácné: lichenoidní lékový výsev

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Vzácné: myopatie* (včetně myozitidy), rabdomyolýza s nebo bez akutního renálního selhání (viz bod 4.4), myalgie, svalové křeče.

*V klinické studii byla myopatie častá u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg denně ve srovnání s pacienty léčenými dávkou 20 mg denně (1,0 % versus 0,02 %) (viz body 4.4 a 4.5).

Velmi vzácné: ruptura svalu

Není známo: tendinopatie (onemocnění šlach), někdy komplikované jejich přetržením, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM)**.

** V průběhu léčby nebo po léčbě některými statiny byla velmi vzácně hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM), autoimunitní myopatie. Klinicky je pro IMNM charakteristické: přetrvávající slabosti proximálního svalstva a zvýšení kreatinkinázy v séru, které přetrvává i přes ukončení léčby statiny; biopsie svalu ukazující nekrotizující myopatii bez významného zánětu; zlepšení po použití imunosupresivních látek (viz bod 4.4).

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: gynekomastie

Neznámá četnost: erektilní dysfunkce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Vzácné: astenie.

Vzácně byl hlášen zřejmý syndrom přecitlivělosti, který se vyznačoval některými z následujících příznaků: angioedém, syndrom podobný lupusu, revmatická polymyalgie, dermatomyozitida, vaskulitida, trombocytopenie, eozinofilie, zvýšení ESR, artritida a artralgie, kopřivka, fotosensitivita, horečka, zrudnutí, dušnost a malátnost.

Vyšetření:

Vzácné: zvýšení sérových transamináz (alaninaminotransferázy, aspartataminotransferázy, γ -glutamyltranspeptidázy) (viz bod 4.4 Účinky na játra), zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení sérových hladin CK (viz bod 4.4).

V souvislosti se statiny, včetně simvastatinu, bylo hlášeno zvýšení HbA1c a sérových hladin glukózy nalačno.

Vzácně byly po uvedení na trh hlášeny případy poruch kognitivních funkcí (např. poruchy paměti, zapomnětlivost, ztráta paměti, zhoršení paměti, zmatenost) spojené se statiny, včetně simvastatinu. Tyto případy jsou obecně nezávažné, a reverzibilní po vysazení statinu, s proměnlivou dobou do vzniku prvních příznaků (1 den až několik let) a dobou ústupu těchto příznaků (v průměru 3 týdny).

Při léčbě některými statiny byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

- Poruchy spánku včetně nočních můr
- 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

V 48týdenní studii zahrnující děti a dospívající (chlapci Tannerova stupně II a výše a dívky, které byly nejméně jeden rok po-menarche) ve věku 10-17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 175), byla bezpečnost a snášenlivost u skupiny léčené simvastatinem obecně podobná jako u skupiny léčené placebem. Dlouhodobé účinky na fyzické, duševní a sexuální dospívání nejsou známy. Není k dispozici dostatek údajů o léčbě trvající déle než 1 rok (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

Dosud bylo hlášeno několik případů předávkování; maximální přijatá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků. V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba. Je třeba přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy

ATC kód: C10A A01

Mechanismus účinku

Po perorálním podání se simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzuje v játrech na příslušnou formu beta-hydroxykyseliny, která je silným inhibitorem HMG-CoA reduktázy (3 hydroxy - 3

methyglutaryl CoA reduktázy). Tento enzym katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Ukázalo se, že simvastatin snižuje jak normální, tak zvýšené hladiny LDL-C. LDL je vytvářen z lipoproteinu s velmi nízkou hustotou (very-low-density lipoprotein - VLDL) a je katabolizován především pomocí receptorů s vysokou afinitou k LDL. Mechanismus účinku simvastatinu na snížení LDL může zahrnovat jak snížení hladiny VLDL-cholesterolu (VLDL-C), tak indukci receptoru pro LDL, což vede ke snížení tvorby a zvýšení katabolismu LDL-C. Během léčby simvastatinem rovněž dochází k významnému poklesu hladiny apolipoproteinu B. Simvastatin kromě toho mírně zvyšuje hladinu HDL-C a snižuje plasmatickou hladinu triglyceridů (TG). Výsledkem těchto změn je snížení poměru celkového C vůči HDL-C a LDL-C vůči HDL-C.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vysoké riziko ischemické choroby srdeční nebo existence ischemické choroby srdeční

Ve studii Heart Protection Study (HPS) se hodnotily účinky léčby simvastatinem u 20 536 pacientů (ve věku 40 až 80 let) s hyperlipidemií nebo bez ní a s ischemickou chorobou srdeční, jiným okluzním arteriálním onemocněním nebo s diabetes mellitus. V této studii bylo 10 269 pacientů léčeno simvastatinem 40 mg denně a 10 267 pacientů bylo léčeno placebem po dobu průměrně 5 let. Před zahájením studie mělo 6 793 pacientů (33 %) hodnoty LDL-C nižší než 116 mg/dl; 5063 pacientů (25 %) mělo hodnoty mezi 116 mg/dl a 135 mg/dl; a 8 680 pacientů (42 %) mělo hodnoty vyšší než 135 mg/dl.

Léčba simvastatinem v dávce 40 mg denně významně snižovala riziko celkové mortality ve srovnání s placebem (1328 [12,9 %] u pacientů léčených simvastatinem oproti 1507 [14,7 %] u pacientů léčených placebem; $p = 0,0003$), v důsledku 18% snížení mortality na srdeční onemocnění (587 [5,7 %] oproti 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolutní snížení rizika 1,2 %). Snížení mimovaskulární mortality nebylo statisticky významné. Simvastatin také snížil riziko závažné koronární příhody (souhrnný výsledný ukazatel, skládající se z nefatálního IM a z úmrtí na ischemickou chorobu srdeční - ICHS) o 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin snížil také nutnost provedení koronárních revaskularizačních postupů (včetně koronárního arteriálního bypassu nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiky) o 30 % ($p < 0,0001$) a periferních nebo jiných nekoronárních revaskularizačních postupů o 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin rovněž snížil riziko mozkové mrtvice o 25 % ($p < 0,0001$), což bylo způsobeno snížením rizika ischemické příhody mozkové o 30 % ($p < 0,0001$). Navíc v podskupině pacientů s diabetem, simvastatin snížil riziko makrovaskulárních komplikací včetně periferních revaskularizačních postupů (chirurgického zákroku nebo angioplastiky), amputací dolních končetin nebo ulcerací dolních končetin o 21 % ($p = 0,0293$). Snížení všech těchto příhod bylo podobné ve všech sledovaných podskupinách pacientů včetně skupin pacientů netrpících koronárním onemocněním, avšak trpících onemocněním cerebrovaskulárním nebo onemocněním periferních arterií, stejně jako ve skupině mužů a skupině žen, skupině pacientů při zahájení studie mladších než 70 let a skupině pacientů starších než 70 let, ve skupině pacientů s hypertenzí i bez ní a také ve skupině pacientů, kteří měli na začátku studie hladinu LDL cholesterolu nižší než 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, dvojité slepé, placebem kontrolované studii byli pacienti s anginou pectoris nebo prodělaným infarktem myokardu (IM) léčeni

dietou, standardní péčí a buď simvastatinem v dávce 20 až 40 mg/den (n = 2221) nebo placebem (n = 2223) po průměrnou dobu 5,4 let. Simvastatin snížil riziko úmrtí o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko úmrtí na ICHS se snížilo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %). Simvastatin snížil i riziko závažné koronární příhody (úmrtí na ICHS plus v nemocnici ověřený a němý nefatální IM) o 34 %. Simvastatin dále významně snížil riziko fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod (cévní mozková příhoda plus tranzientní ischemická ataka) o 28 %. Mezi skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl v nekardiovaskulární mortalitě.

Studie *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)* hodnotila účinnost simvastatinu 80 mg versus 20 mg (střední doba sledování 6,7 roku) na významné kardiovaskulární příhody (zahrnující fatální ischemickou chorobu srdeční nefatální infarkt myokardu, koronární revaskularizaci, nefatální nebo fatální cévní mozkovou příhodu nebo periferní revaskularizaci) u 12064 pacientů s anamnézou infarktu myokardu. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován významný rozdíl v incidenci významných kardiovaskulárních příhod. Simvastatin 20 mg (n = 1553; 25,7 %) vs. Simvastatin 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 až 1,01. Absolutní rozdíl v LDL-C mezi oběma skupinami v průběhu studie činil $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Bezpečnostní profil byl u obou skupin podobný s výjimkou myopatie, jejíž incidence byla přibližně 1,0% u simvastatinu 80 mg versus 0,02% u simvastatinu 20 mg. Přibližně k polovině případů myopatie došlo během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby činila přibližně 0,1 %.

Primární hypercholesterolemie a smíšená hyperlipidemie

Ve studiích porovnávajících účinnost a bezpečnost simvastatinu v dávce 10, 20, 40 a 80 mg denně u pacientů s hypercholesterolemií došlo k průměrnému snížení LDL-C o 30, 38, 41 a 47 %. Ve studiích porovnávajících účinnost a bezpečnost simvastatinu v dávce 40 a 80 mg u pacientů s kombinovanou (smíšenou) hyperlipidemií došlo k průměrnému snížení trygliceridů o 28 a 33 % (u placeba: 2 %) a k průměrnému zvýšení hladiny HDL-C o 13 a 16 % (u placeba: 3 %).

Pediatrická populace

Ve dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studii bylo 175 pacientů (99 chlapců Tanner vývojový stupeň II a výše a 76 dívek, které byly nejméně jeden rok po menarche) ve věku 10-17 let (průměrný věk 14,1 roků) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH), byli randomizováni do skupiny léčené simvastatinem nebo placebem po dobu 24 týdnů (základní studie). Zařazení do studie bylo podmíněno výchozí LDL-C na úrovni mezi 160 a 400 mg / dl a alespoň jednoho rodiče s LDL-C na úrovni > 189 mg / dl. Dávka simvastatinu (jednou denně večer) byla 10 mg za prvních 8 týdnů, 20 mg za druhých 8 týdnů, a poté 40 mg. V rámci 24týdenního prodloužení studie, se 144 pacientů rozhodlo pokračovat v léčbě simvastatinem 40 mg nebo placebem.

Simvastatin významně snižoval plazmatické hladiny LDL-C, TG, a Apo B. Výsledky z větve studie rozšířené na 48 týdnů byly srovnatelné s těmi, pozorovanými v základní fázi studie. Po 24 týdnech léčby byly průměrné dosažené LDL-C 124,9 mg / dl (v rozmezí: 64,0 – 289,0 mg / dl) ve skupině se simvastatinem 40 mg ve srovnání s 207,8 mg / dl (rozsah: 128,0-334,0 mg / dl) ve skupině s placebem.

Po 24 týdnech léčby simvastatinem (s dávkami postupně se zvyšujícími z 10, 20 na 40 mg denně vždy v 8 - týdenních intervalech), snížil simvastatin průměrnou LDL-C o 36,8 % (placebo: 1,1% nárůst oproti výchozímu stavu), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) a střední hodnoty TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) a zvýšil střední hladinu HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dlouhodobý přínos simvastatinu na výskyt kardiovaskulárních příhod u dětí s HeFH není znám.

Bezpečnost a účinnost dávek nad 40 mg denně nebyla u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií studována. Dlouhodobá účinnost léčby simvastatinem v dětství na snížení nemocnosti a úmrtnosti v dospělém věku nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatin je inaktivní lakton, který se in vivo přímo hydrolyzuje na odpovídající beta-hydroxykyselinu, účinný inhibitor HMG-CoA reduktázy. Hydrolyza probíhá převážně v játrech; v lidské plasmě probíhá hydrolyza velmi pomalu.

Farmakokinetické vlastnosti byly posuzovány u dospělých. Farmakokinetická data u dětí nejsou k dispozici.

Absorpce

Simvastatin se u lidí dobře vstřebává a podléhá ve velké míře efektu prvního průchodu játry. Extrakce v játrech závisí na průtoku krve játry. Játra jsou primárním místem působení aktivní formy. Biologická dostupnost beta-hydroxykyseliny v systémovém oběhu po perorálním podání je u simvastatinu nižší než 5 % podané dávky. Maximálních plasmatických koncentrací aktivních inhibitorů se dosahuje přibližně 1 až 2 hodiny po podání simvastatinu. Současný příjem potravy nemá na vstřebávání simvastatinu vliv.

Farmakokinetika jednotlivých i opakovaných dávek ukazuje, že se lék nekumuluje po aplikaci opakovaných dávek.

Distribuce

Simvastatin a jeho aktivní metabolit se váže na plazmatické proteiny z více než 95 %.

Biotransformace a eliminace

Simvastatin je substrátem CYP3A4 (viz body 4.3 a 4.5). Hlavními metabolity simvastatinu v lidské plasmě je beta-hydroxykyselina a čtyři další aktivní metabolity. Po perorálním podání radioaktivně značeného simvastatinu se během 96 hodin vyloučí 13 % radioaktivity močí a 60 % stolicí. Množství simvastatinu vyloučené stolicí představuje absorbovaný lék vyloučený žlučí a neabsorbovaný lék. Po nitrožilní injekci beta-hydroxykyseliny je její průměrný biologický poločas 1,9 hodiny. Průměrně pouze 0,3 % nitrožilně podaného léku se vyloučí do moči jako metabolity.

Simvastatinová kyselina je aktivně vychytávána do hepatocytů transportérem OATP1B1.

Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP.

Zvláštní skupiny pacientů

SLCO1B1 polymorfismus

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 simvastatinové kyselině, což může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě běžných studií farmakodynamiky, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenity, provedených na zvířatech nelze předpokládat existenci žádných dalších rizik, vyplývajících z mechanismu účinku. V nejvyšší tolerované dávce nevyvolával simvastatin ani u potkanů, ani u králíků žádné malformace plodu a neměl žádné účinky na plodnost, rozmnožovací funkce ani na vývoj novorozenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

kyselina askorbová
butylhydroxyanisol (E320)
monohydrát kyseliny citrónové
monohydrát laktózy
magnesium-stearát
mikrokrytalická celulóza
předbobtnalý kukuřičný škrob
natrium-lauryl-sulfát
hypromelóza
mastek

Simvastatin Viatris 20 mg

Potah tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Simvastatin Viatris 40 mg

Potah tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky s PP uzávěrem
PVC/PVdC//Al blistr

Velikosti balení pro všechny typy balení: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 nebo 1000 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.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31.1.2024

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1.2.2024

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Simvastatin Viartis 20 mg: 31/472/06-C

Simvastatin Viartis 40 mg: 31/473/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 12. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 9. 2023