

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Simvastatin-ratiopharm 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg simvastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom

1 filmom obalená tableta obsahuje 70,65 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetloružová filmom obalená tableta oválneho tvaru s deliacou ryhou na jednej strane a na druhej strane je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Liečba primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie ako doplnok k diéte, keď odpoveď na diétu a ďalšiu nefarmakologickú liečbu (napr. telesné cvičenie, redukciu hmotnosti) je nedostatočná.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Redukcia kardiovaskulárnej mortality a morbidity u pacientov s manifestným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo s diabetes mellitus buď s normálnymi alebo zvýšenými hladinami cholesterolu, ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov a k ďalšej kardioprotektívnej liečbe (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovacie rozpätie je 5 – 80 mg denne, podané perorálne v jednej dávke večer. Úprava dávky, ak je potrebná, sa nemá vykonať v intervale kratšom ako 4 týždne, do maximálnej dávky 80 mg/deň podávanej ako jedna dávka večer. Dávka 80 mg sa odporúča iba u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli liečebný cieľ pri užívaní nižších dávok a keď sa očakáva, že prínosy prevážia možné riziká (pozri časť 4.4).

Hypercholesterolémia

Pacient má byť na štandardnej nízkocholesterolovej diéte a má pokračovať v tejto diéte počas liečby liekom Simvastatin-ratiopharm 10 mg. Zvyčajná úvodná dávka je 10 – 20 mg/deň, podávaná v jednej dávke večer. Pacienti, ktorí vyžadujú veľkú redukciu LDL-C (viac ako 45 %), môžu začať dávkou 20 –

40 mg/deň, podávanou v jednej dávke večer. Úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať tak, ako je uvedené vyššie.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Na základe výsledkov kontrolovaných klinických štúdií je odporúčaná dávka simvastatínu 40 mg/deň večer alebo 80 mg/deň v 3 rozdelených dávkach, v dvoch po 20 mg a večer v dávke 40 mg. Simvastatin-ratiopharm 10 mg sa má u týchto pacientov použiť ako doplnok k ďalším liečebným postupom znižujúcim tuku (napr. LDL aferéza), alebo ak takéto liečebné postupy nie sú dostupné.

Kardiovaskulárna prevencia

U pacientov s vysokým rizikom koronárnej srdcovej choroby (KSCH s hyperlipidémiou alebo bez nej) je zvyčajná dávka simvastatínu 20 až 40 mg/deň, podaná v jednej dávke večer. Medikamentóznou liečbu možno začať súbežne s diétou a telesným cvičením. Úprava dávkovania, ak je to potrebné, sa má vykonať tak, ako je uvedené vyššie.

Súbežná liečba

Simvastatín je účinný v monoterapii alebo v kombinácii so sekvestrantami žlčových kyselín. Má sa podávať buď > 2 hodiny pred alebo > 4 hodiny po podaní sekvestrantu žlčových kyselín.

U pacientov, ktorí užívajú simvastatín súbežne s fibrátmi inými ako gemfibrozil (pozri časť 4.3) alebo fenofibrát, nemá dávka simvastatínu prekročiť 10 mg/deň. U pacientov užívajúcich súbežne so simvastatínom amiodarón, amlodipín, verapamil, diltiazem alebo lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir, nemá dávka simvastatínu prekročiť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Osobitné populácie

Dávkovanie pri renálnej insuficiencii

U pacientov so stredne ťažkou renálnou insuficienciou nie je potrebné upravovať dávkovanie. U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatínu < 30 ml/min) sa má dávka nad 10 mg/deň starostlivo zvážiť a ak sa považuje za nevyhnutnú, má sa podávať s opatrnosťou.

Použitie u starších pacientov

Nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospievajúcich (vo veku 10 – 17 rokov)

U detí a dospievajúcich (u chlapcov v štádiu II a vyššom podľa Tannera a u dievčat, ktoré sú aspoň jeden rok po prvej menštruácii, vo veku 10 – 17 rokov) s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie je odporúčaná zvyčajná úvodná dávka 10 mg jedenkrát denne večer. Deti a dospievajúci majú pred začatím liečby simvastatínom dodržiavať štandardnú diétu znižujúcu cholesterol; v tejto diéte sa má pokračovať počas liečby simvastatínom.

Odporúčané dávkovacie rozpätie je 10 – 40 mg/deň, pričom 40 mg/deň je maximálna odporúčaná dávka. Dávkovanie sa má individualizovať podľa odporúčaného cieľa liečby, ako je uvedený v pediatrických odporúčaníach pre liečbu (pozri časti 4.4 a 5.1). Úprava dávkovania sa má robiť v intervaloch 4 týždňov alebo dlhších.

Skúsenosti so simvastatínom u detí v predpubertálnom veku sú obmedzené.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na simvastatín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,

- aktívne ochorenie pečene alebo nevysvetlené pretrvávajúce zvýšenie sérových transamináz,
 - gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6),
 - súbežné podávanie silných CYP3A4 inhibítorov (napr. itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, inhibítorov HIV proteázy (napr. nelfinaviru), erytromycínu, klaritromycínu, telitromycínu a nefazodónu) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myopatia/rabdomyolýza

Simvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, občas spôsobuje myopatiu prejavujúcu sa bolesťami svalov, citlivosťou alebo slabosťou s kreatínkinázou (creatine kinase, CK) zvýšenou desaťnásobne nad hornú hranicu referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN). Myopatia sa niekedy prejavuje ako rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho v dôsledku myoglobínúrie. Veľmi zriedkavo sa vyskytli úmrtia. Riziko myopatie sa zvyšuje pri vysokých hladinách aktivity inhibítora HMG-CoA-reduktázy v plazme.

Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, riziko myopatie/rabdomyolýzy závisí od dávky. Na základe údajov z databázy klinických štúdií, v rámci ktorých bolo 41 413 pacientov liečených simvastatínom a 24 747 pacientov (približne 60 %) z nich bolo zaradených do štúdií s mediánom následného sledovania trvajúcim minimálne 4 roky, bol výskyt myopatie približne 0,03 % pri dávke 20 mg/deň, 0,08 % pri dávke 40 mg/deň a 0,61 % pri dávke 80 mg/deň. V týchto štúdiách boli pacienti pozorne monitorovaní a z ich liečby boli vylúčené niektoré interagujúce lieky.

V klinickej štúdií, v ktorej boli pacienti s infarktomyokardu v anamnéze liečení simvastatínom v dávke 80 mg/deň (medián následného sledovania bol 6,7 roka), bol výskyt myopatie približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov užívajúcich dávku 20 mg/deň. Približne polovica týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roka liečby. Výskyt myopatie počas každého nasledujúceho roka liečby bol približne 0,1 % (pozri časť 4.8).

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Meranie hladín kreatínkinázy

Hladiny kreatínkinázy (CK) sa nemajú merať po namáhavom telesnom cvičení alebo v iných prípadoch, kedy sa dá zvýšenie hladiny CK predpokladať, pretože toto sťažuje interpretáciu výsledkov. Ak sú východiskové hladiny CK signifikantne zvýšené (> 5-násobok ULN), majú sa jej hladiny znovu merať o 5 až 7 dní, aby sa výsledky potvrdili.

Pred liečbou

Všetci pacienti, ktorí začínajú liečbu simvastatínom, alebo ktorým sa má zvýšiť dávka simvastatínu, majú byť poučení o riziku vzniku myopatie a treba im povedať, že majú ihneď hlásiť každú nevysvetlenú bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku rabdomyolýzy. Na stanovenie referenčnej východiskovej hodnoty sa má hladina CK merať pred začiatkom liečby v nasledujúcich prípadoch:

- starší pacienti (vek \geq 65 rokov),
- ženské pohlavie,
- porucha funkcie obličiek,
- nekontrolovaná hypotyreóza,
- dedičné poruchy svalstva v osobnej alebo rodinnej anamnéze,

- svalová toxicita súvisiaca s liečbou statínom alebo fibrátom v predošlej anamnéze,
- abúzus alkoholu.

V týchto prípadoch sa má riziko liečby zvážiť vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie. Ak u pacienta v minulosti vznikla porucha svalov počas liečby fibrátom alebo statínom, liečba ďalším liekom z tejto skupiny sa má začať s opatrnosťou. Ak sú východiskové hladiny CK signifikantne zvýšené (> 5-násobok ULN), liečba sa nesmie začať.

Znížená funkcia transportných proteínov

Zníženie funkcie transportných proteínov OATP v pečeni môže zvýšiť systémovú expozíciu simvastatínu a zvýšiť riziko myopatie a rabdomyolýzy. Zníženie ich funkcie sa môže objaviť ako dôsledok inhibície interagujúcich liečiv (napr. cyklosporín) alebo u pacientov, ktorí sú nositeľmi genotypu SLCO1B1 c.521T > C.

U pacientov, ktorí sú nositeľmi alely génu SLCO1B1 (c.521T > C), kódujúceho menej aktívny proteín OATP1B1, sa vyskytuje zvýšená systémová expozícia simvastatínu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užívaním vysokých dávok simvastatínu (80 mg) je vo všeobecnosti, bez genetického testovania, približne 1 %. Na základe výsledkov štúdie SEARCH sa u homozygotných nositeľov alely C (nazývaní tiež CC), ktorí sa liečia 80 mg simvastatínu, počas jedného roka liečby vyskytuje 15 % riziko vzniku myopatie, zatiaľ čo u heterozygotných nositeľov alely C (CT) je riziko 1,5 %. U nositeľov najčastejšieho genotypu (TT) je zodpovedajúce riziko 0,3 % (pozri časť 5.2). Ak je to možné, sa má pred predpísaním simvastatínu v dávke 80 mg v rámci posúdenia individuálneho prínosu a rizika liečby zvážiť genetické vyšetrenie na prítomnosť alely C a u nositeľov genotypu CC sa má predpisovaniu vysokej dávky vyhnúť. Absencia tohto génu pri genotypizácii však nevylučuje, že ešte stále môže dôjsť k myopatii.

Počas liečby

Ak sa počas liečby statínom u pacienta objaví bolesť svalov, slabosť alebo kŕče, treba mu zmerať hladiny CK. Ak sa zistí, že aj napriek neprítomnosti namáhavého telesného cvičenia sú tieto hladiny signifikantne zvýšené (> 5-násobok ULN), liečba sa má ukončiť. Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné ťažkosti, môže sa zvážiť prerušenie liečby, aj keď sú hladiny CK < 5-násobok ULN. V prípade podozrenia, že myopatia má inú príčinu, liečba sa má prerušiť.

Ak symptómy vymiznú a hladiny CK sa vrátia do normálu, môže sa zvážiť opätovné začatie liečby statínom alebo začať liečba alternatívnym statínom, s najnižšími dávkami a za prísneho monitorovania.

U pacientov nastavených na dávku 80 mg sa pozoroval vyšší výskyt myopatie. Odporúčajú sa pravidelné merania hladiny CK, keďže môžu pomôcť identifikovať subklinické príznaky myopatie. Neexistuje však záruka, že takýmto sledovaním sa predíde vzniku myopatie.

Liečba simvastatínom sa má dočasne vysadiť niekoľko dní pred plánovanou väčšou operáciou a keď má nasledovať nejaký väčší lekársky alebo chirurgický zákrok.

Opatrenia na zníženie rizika vzniku myopatie spôsobenej liekovými interakciami (pozri tiež časť 4.5)

Riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy je signifikantne zvýšené pri súbežnom užívaní simvastatínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako sú itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), nefazodón), tiež s gemfibrozilom, cyklosporínom a danazolom (pozri časť 4.2).

Riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené aj pri súbežnom užívaní iných fibrátov alebo pri súbežnom užívaní amiodarónu, amlodipínu, verapamilu alebo diltiazemu s určitými dávkami simvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5). Riziko vzniku myopatie, vrátane rabdomyolýzy, môže byť zvýšené pri súbežnom užívaní kyseliny fusidovej so statínmi (pozri časť 4.5).

V dôsledku toho, zohľadňujúc CYP3A4 inhibítory, je užívanie simvastatínu súbežne s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavirom), erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Ak je liečba itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, erytromycínom, klaritromycínom alebo telitromycínom nevyhnutná, liečba simvastatínom sa musí prerušiť počas trvania liečby. Potrebná je aj opatrnosť pri kombinovaní simvastatínu s niektorými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, cyklosporínom, verapamilom, diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.5). Je potrebné vyhnúť sa súbežnému požitíu grapefruitovej šťavy a simvastatínu.

Dávka simvastatínu nemá prekročiť 10 mg denne u pacientov súbežne užívajúcich cyklosporín, danazol alebo gemfibrozil. Kombinovanému užívaniu simvastatínu s gemfibrozilom sa treba vyhnúť, pokiaľ nie je pravdepodobné, že prínosy prevážia zvýšené riziká tejto kombinácie liečiv. Prínos kombinovaného užívania simvastatínu v dávke 10 mg denne s inými fibrátmi (s výnimkou fenofibrátu), cyklosporínom alebo danazolom sa má starostlivo zvážiť vzhľadom na potenciálne riziko týchto kombinácií (pozri časti 4.2 a 4.5).

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní fenofibrátu so simvastatínom, pretože každý z nich podaný samostatne môže spôsobiť myopatiu.

Kombinovanému užívaniu simvastatínu v dávkach vyšších ako 20 mg denne s amiodarónom, amlodipínom, verapamilom alebo diltiazemom sa treba vyhnúť (pozri časti 4.2 a 4.5).

U pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4, súbežne so simvastatínom, najmä vyššími dávkami simvastatínu, sa môže vyskytovať zvýšené riziko myopatie. Pri súbežnom podávaní simvastatínu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 2- až 5-násobne) môže byť potrebná úprava dávky simvastatínu. Pre určité stredne silné inhibítory CYP3A4, napr. diltiazem, sa odporúča maximálna dávka 20 mg simvastatínu (pozri časť 4.2).

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir) môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie; preto sa má zvážiť úprava dávky simvastatínu v závislosti od predpísanej dávky. Súbežné podávanie elbasviru a grazopreviru so simvastatínom sa neskúmalo, dávka simvastatínu však nemá u pacientov súbežne užívajúcich lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir presiahnuť 20 mg denne (pozri časť 4.5).

Zriedkavé prípady myopatie/rabdomyolýzy sa dávali do súvislosti so súbežným podávaním inhibítorov HMG-CoA-reduktázy a hypolipidemických dávok (≥ 1 g/deň) niacínu (kyseliny nikotínovej), pričom každé z týchto liečiv môže spôsobiť myopatiu, keď sa podáva v monoterapii.

Lekári zvažujúci kombinovanú liečbu simvastatínom a hypolipidemickými dávkami (≥ 1 g/deň) niacínu (kyseliny nikotínovej) alebo liekov obsahujúcich niacín, majú starostlivo zvážiť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov starostlivo sledovať akékoľvek znaky a príznaky svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, obzvlášť počas prvých mesiacov liečby a pri zvýšení dávky jedného z liekov.

V predbežnej analýze prebiehajúcej štúdie zameranej na klinické výsledky identifikoval nezávislý výbor monitorujúci bezpečnosť liečby vyššiu incidenciu myopatie u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín v dávke 40 mg a kyselinu nikotínovú/laropiprant v dávke 2 000 mg/40 mg. Preto je pri liečbe čínskych pacientov simvastatínom (obzvlášť dávkami 40 mg alebo vyššími) podávaným súbežne s hypolipidemickými dávkami (≥ 1 g/deň) niacínu (kyseliny nikotínovej) alebo liekov obsahujúcich niacín potrebná opatrnosť. Pretože riziko myopatie so statínmi súvisí s dávkou, u čínskych pacientov sa neodporúča použitie simvastatínu v dávke 80 mg s hypolipidemickými dávkami (≥ 1 g/deň) niacínu

(kyseliny nikotínovej) alebo liekov obsahujúcich niacín. Nie je známe, či je zvýšené riziko myopatie u iných ázijských pacientov liečených simvastatínom podávaným súbežne s hypolipidemickými dávkami (≥ 1 g/deň) niacínu (kyseliny nikotínovej) alebo liekov obsahujúcich niacín.

Kyselina fusidová

Simvastatin sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo v rámci 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. V prípade pacientov, u ktorých je systémové užívanie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa má liečba statínmi prerušiť po celú dobu trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, ktorým bola podávaná kombinácia kyseliny fusidovej a statínov, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený o potrebe vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečbu statínom je možné znovu obnoviť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napríklad pri liečbe závažných infekcií, sa má zvážiť potreba súbežného podávania simvastatínu s kyselinou fusidovou len prípad od prípadu a pod prísny lekársky dohľadom.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

Účinky na pečeň

V klinických štúdiách sa u niekoľkých dospelých pacientov užívajúcich simvastatín vyskytlo pretrvávajúce zvýšenie (na > 3 -násobok ULN) hladín sérových transamináz. Pri prerušení alebo ukončení liečby simvastatínom u týchto pacientov sa hladiny transamináz zvyčajne pomaly vrátili na hladiny pred liečbou.

Pred začatím liečby sa odporúča vykonať funkčné vyšetrenia pečene a potom vždy, keď je to z klinického hľadiska indikované. U pacientov, ktorých dávka má byť vytitrovaná na 80 mg, sa má vykonať ďalšie vyšetrenie pred titráciou, 3 mesiace po titrácii dávky na 80 mg a potom pravidelne (napr. polročne) počas prvého roku liečby. Zvláštnu pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých nastalo zvýšenie hladín sérových transamináz, a u týchto pacientov je nutné vyšetrenie okamžite zopakovať a potom ho vykonávať častejšie. Ak sa hladiny transamináz progresívne zvyšujú, najmä ak sa zvýšia na 3-násobok ULN a pretrvávajú, liečba simvastatínom sa má prerušiť.

Liek majú s opatrnosťou užívať pacienti, ktorí konzumujú značné množstvá alkoholu.

Tak ako pri iných hypolipidemikách bolo aj po liečbe simvastatínom hlásené stredne závažné (< 3 -násobok ULN) zvýšenie hladín sérových transamináz. Tieto zmeny sa objavili skoro po začatí liečby simvastatínom, často boli prechodné, neboli sprevádzané so žiadnymi symptómami a liečbu nebolo potrebné prerušiť.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, vrátane simvastatínu, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

Myasténia gravis a očná myasténia

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očnú myasténiu (pozri časť 4.8). Simvastatin-ratiopharm 10 mg sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospievajúcich (vo veku 10 – 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť simvastatínu u pacientov vo veku 10 – 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa hodnotili v kontrolovanej klinickej skúške u dospievajúcich chlapcov v II. Tannerovom štádiu a vyššie a u dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po prvej menštruácii. Pacienti liečení simvastatínom mali profil nežiaducich účinkov vo všeobecnosti podobný profilu u pacientov, ktorí dostávali placebo. **Dávky vyššie ako 40 mg neboli v tejto populácii skúmané.** V tejto obmedzenej kontrolovanej štúdiu sa nezaznamenal žiadny zistiteľný vplyv na rast alebo sexuálne dozrievanie u dospievajúcich chlapcov a dievčat, ani vplyv na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1). Dospievajúcim ženám sa majú počas liečby simvastatínom odporučiť vhodné antikoncepčné metódy (pozri časti 4.3 a 4.6). U pacientov vo veku < 18 rokov sa účinnosť a bezpečnosť neštudovali počas obdobia liečby s trvaním > 48 týždňov a dlhodobé účinky na fyzické, intelektuálne a sexuálne dozrievanie nie sú známe. Simvastatín sa neštudoval u pacientov mladších ako 10 rokov, ani u detí v predpubertálnom veku a dievčat pred prvou menštruáciou.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie s hypolipidemikami, ktoré môžu spôsobiť myopatiu, keď sa podávajú samostatne
Riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy je zvýšené počas súbežného podávania s fibrátmi. Okrem toho farmakokinetická interakcia s gemfibrozilom vedie k zvýšeniu plazmatických hladín simvastatínu (pozri nižšie *Farmakokinetické interakcie* a časti 4.2 a 4.4). Neexistuje dôkaz o tom, že by riziko myopatie presiahlo súčet individuálnych rizík jednotlivých liečiv, keď sa simvastatín podáva súbežne s fenofibrátom. Pre iné fibráty nie sú k dispozícii adekvátne farmakovigilančné a farmakokinetické údaje. Zriedkavé prípady myopatie/rhabdomyolýzy sa dávali do súvislosti so súbežným podávaním simvastatínu a hypolipidemickými dávkami (≥ 1 g/deň) niacínu (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Preskripčné odporúčania pre interagujúce látky sú zosumarizované v tabuľke nižšie (ďalšie detaily sú uvedené v texte; pozri tiež časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Liekové interakcie spojené so zvýšeným rizikom vzniku myopatie/rabdomyolýzy

Interagujúce látky	Preskripčné odporúčania
<i>Silné inhibítory CYP3A4:</i> itakonazol ketokonazol posakonazol erytromycín klaritromycín telitromycín inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir) nefazodón	Kontraindikované so simvastatínom.
gemfibrozil	Vyhnúť sa, ale ak je potrebné, neprekročiť 10 mg simvastatínu denne.
palbociklib	Súbežné podávanie sa neodporúča.
ribociklib	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť.
cyklosporín danazol iné fibráty (okrem fenofibrátu)	Neprekročiť 10 mg simvastatínu denne.
amiodarón amlodipín verapamil diltiazem elbasvir grazoprevir	Neprekročiť 20 mg simvastatínu denne.
kyselina fusidová	Simvastatín sa nesmie súbežne podávať s kyselinou fusidovou.
tikagrelor	Neodporúčajú sa dávky vyššie ako 40 mg simvastatínu denne.
grapefruitová šťava	Vyhnúť sa grapefruitovej šťave, keď sa užíva simvastatín.

*Účinky iných liekov na simvastatín***Interakcie týkajúce sa inhibítorov CYP3A4**

Simvastatín je substrát cytochrómu P450 3A4. Silné inhibítory cytochrómu CYP3 A4 zvyšujú riziko myopatie a rabdomyolýzy zvýšením koncentrácie inhibičnej aktivity na HMG-CoA-reduktázu v plazme počas liečby simvastatínom. K týmto inhibítormi patrí itakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir) a nefazodón. Súbežné podávanie itakonazolu viedlo k viac ako 10-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseline simvastatínovej (aktívny metabolit β -hydroxykyselina). Telitromycín vyvolal 11-násobné zvýšenie v expozícii kyseline simvastatínovej.

Preto je kombinácia s itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavirom), erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom kontraindikovaná. Ak sa nedá vyhnúť liečbe itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, erytromycínom, klaritromycínom alebo telitromycínom, liečba simvastatínom sa musí počas tejto liečby prerušiť. Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní simvastatínu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, cyklosporínom, verapamilom alebo diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Tikagrelol

Pri súbežnom podávaní simvastatínu a tikagreloru sa C_{max} simvastatínu zvýšilo o 81 % a AUC o 56 %, C_{max} kyseliny simvastatínovej sa zvýšilo o 64 % a AUC o 52 %, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Súbežné použitie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.

Flukonazol

Hlásené boli zriedkavé prípady rabdomyolýzy súvisiace so súbežným podávaním simvastatínu a flukonazolu (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Riziko vzniku myopatie/rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní cyklosporínu, obzvlášť s vyššími dávkami simvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.4). U pacientov, ktorí dostávajú súbežne cyklosporín, nemá dávka simvastatínu preto prekročiť 10 mg denne. Hoci mechanizmus nie je celkom objasnený, ukázalo sa, že cyklosporín zvyšuje AUC inhibítorov HMG-CoA-reduktázy. Zvýšenie AUC kyseliny simvastatínovej je pravdepodobne z časti následkom inhibície CYP3A4.

Danazol

Riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní danazolu s vyššími dávkami simvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatínovej 1,9-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície glukuronidačnej dráhy (pozri časti 4.2 a 4.4).

Amiodarón

Pri súbežnom podávaní amiodarónu s vyššími dávkami simvastatínu je zvýšené riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). V klinickej štúdii bola myopatia hlásená u 6 % pacientov, ktorí dostávali simvastatín 80 mg a amiodarón. U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu amiodarónom nemá preto dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne, pokiaľ možný klinický prínos nepreváži zvýšené riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy.

Blokátory kalciového kanála

- *Verapamil*

Súbežným užívaním verapamilu so simvastatínom v dávke 40 mg alebo 80 mg je zvýšené riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii viedlo súbežné podávanie s verapamilom k 2,3-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseliny simvastatínovej pravdepodobne čiastočne v dôsledku inhibície CYP3A4. U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu verapamilom nemá preto dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne, pokiaľ možný klinický prínos nepreváži zvýšené riziko vzniku myopatie a rabdomyolýzy.

- *Diltiazem*

Súbežným podávaním diltiazemu so simvastatínom v dávke 80 mg je zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii spôsobilo súbežné podávanie s diltiazemom 2,7-násobné zvýšenie v expozícii kyseliny simvastatínovej, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Dávka simvastatínu nemá preto prekročiť 20 mg denne u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu diltiazemom.

- *Amlodipín*

Pacienti užívajúci amlodipín súbežne so simvastatínom majú zvýšené riziko vzniku myopatie. Vo farmakokinetickej štúdii spôsobilo súbežné podávanie amlodipínu 1,6-násobné zvýšenie v expozícii

kyseliny simvastatínovej. Dávka simvastatínu preto nemá prekročiť 20 mg denne u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu amlodipínom.

Inhibitory transportného proteínu OATP1B1

Kyselina simvastatínová je substrátom transportného proteínu OATP1B1. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi transportného proteínu OATP1B1 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám kyseliny simvastatínovej a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Inhibitory proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP)

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP, vrátane liekov obsahujúcich elbasvir alebo grazoprevir, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Niacín (kyselina nikotínová)

Súbežné podávanie simvastatínu s hypolipidemickými dávkami (≥ 1 g/deň) niacínu (kyseliny nikotínovej) bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy. Vo farmakokinetickej štúdiu malo súbežné podanie jednorazovej dávky kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním v dávke 2 g so simvastatínom 20 mg za následok mierne zvýšenie AUC simvastatínu a kyseliny simvastatínovej a C_{max} plazmatických koncentrácií kyseliny simvastatínovej.

Kyselina fusidová

Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamika alebo farmakokinetika alebo obe) zatiaľ nie je známy. U pacientov, ktorým bola podávaná táto kombinácia, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov).

Pokiaľ je liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, počas liečby kyselinou fusidovou sa má liečba simvastatínom prerušiť. Pozri tiež časť 4.4.

Grapefruitová šťava

Grapefruitová šťava inhibuje cytochróm P450 3A4. Súbežné požitie veľkého množstva (viac ako 1 liter denne) grapefruitovej šťavy a simvastatínu viedlo k 7-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseliny simvastatínovej. Konzumácia 240 ml grapefruitovej šťavy ráno a užitie simvastatínu večer viedlo tiež k 1,9-násobnému zvýšeniu. Konzumácii grapefruitovej šťavy sa preto treba počas liečby simvastatínom vyhnúť.

Kolchicín

U pacientov s renálnou insuficienciou boli pri súbežnom podávaní kolchicínu a simvastatínu hlásené prípady vzniku myopatie a rabdomyolýzy. Odporúča sa pozorné klinické sledovanie pacientov, ktorí užívajú túto kombináciu.

Rifampicín

Keďže rifampicín je silný induktor CYP3A4, u pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu rifampicínom (napr. liečbu tuberkulózy) môže dôjsť k strate účinnosti simvastatínu. Vo farmakokinetickej štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi bola plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) kyseliny simvastatínovej znížená o 93 % pri súbežnom podávaní rifampicínu.

Účinky simvastatínu na farmakokinetiku iných liekov

Simvastatín nemá inhibičný účinok na cytochróm P450 3A4. Preto sa neočakáva, že simvastatín ovplyvní plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných cytochrómom P450 3A4.

Perorálne antikoagulantia

V dvoch klinických štúdiách, jednej u zdravých dobrovoľníkov a druhej u pacientov s hypercholesterolémiou, simvastatín v dávke 20 – 40 mg/deň mierne potencioval účinok kumarínových antikoagulantov: protrombínový čas vyjadrený medzinárodným normalizovaným pomerom (International Normalized Ratio, INR) sa zvýšil z východiskovej hodnoty 1,7 na 1,8 v štúdiu u dobrovoľníkov a z 2,6 na 3,4 v štúdiu u pacientov. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady zvýšenia INR. U pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulantia sa má protrombínový čas stanoviť pred začatím liečby simvastatínom a potom dostatočne často na začiatku liečby, aby bolo isté, že nedochádza k významnej zmene protrombínového času. Po preukázaní stabilného protrombínového času môže byť protrombínový čas monitorovaný v intervaloch obvykle odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulantmi. Ak sa dávkovanie simvastatínu zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulantia, nebola liečba simvastatínom spojená s krvácaním alebo so zmenami v protrombínovom čase.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Simvastatin-ratiopharm 10 mg je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť u gravidných žien nebola stanovená. U gravidných žien sa nerobili žiadne kontrolované klinické štúdie so simvastatínom. Zriedkavo boli prijaté hlásenia o kongenitálnych anomáliách počas intrauterinnej expozície inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Analýzou približne 200 prospektívne sledovaných gravidít, ktoré boli exponované počas prvého trimestra simvastatínu alebo iným podobným inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, sa zistilo, že incidencia kongenitálnych anomálií bola porovnateľná s bežnou populáciou. Tento počet gravidít bol štatisticky dostatočný, aby sa vylúčil 2,5-násobný alebo vyšší nárast kongenitálnych anomálií oproti bežnej incidencii.

I keď nie sú dôkazy, že incidencia kongenitálnych anomálií u potomkov pacientov užívajúcich simvastatín alebo iný podobný inhibítor HMG-CoA-reduktázy sa líši od incidencie sledovanej v bežnej populácii, liečba matky simvastatínom môže redukovať fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a bežné prerušenie liečby hypolipidemikami má v gravidite malý vplyv na dlhotrvajúce riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou. Z týchto dôvodov nesmú simvastatín užívať gravidné ženy, ženy, ktoré chcú otehotnieť, a pri podozrení, že ženy sú gravidné. Liečba liekom Simvastatin-ratiopharm 10 mg sa musí prerušiť počas trvania gravidity alebo ak nebolo stanovené, že žena nie je gravidná (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa simvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Keďže veľa liekov sa vylučuje do mlieka a so zreteľom na možnosť vážnych nežiaducich reakcií ženy užívajúce Simvastatin-ratiopharm 10 mg nesmú dojčiť svoje dieťa (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Simvastatin-ratiopharm 10 mg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu počas jazdy alebo pri obsluhovaní strojov treba počítať s tým, že v období po uvedení lieku na trh bol hlásený zriedkavý výskyt závratov.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia nasledujúcich nežiaducich udalostí, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií a/alebo v období po uvedení lieku na trh, je kategorizovaná na základe stanovenia ich incidencie v rozsiahlych, dlhotrvajúcich, placebo kontrolovaných klinických štúdiách vrátane HPS a 4S s 20 536 a 4 444 pacientmi (pozri časť 5.1). V štúdiu HPS boli zaznamenané len vážne nežiaduce účinky, ako

myalgia, zvýšenie sérových transamináz a CK. V štúdiu 4S boli zaznamenané všetky nežiaduce účinky uvedené nižšie. Ak bola v týchto štúdiách incidencia pri simvastatíne nižšia alebo podobná ako pri placebe a boli hlásené podobné spontánne prípady, takéto nežiaduce účinky boli kategorizované ako „zriedkavé“.

V štúdiu HPS (pozri časť 5.1), zahŕňajúcej 20 536 pacientov liečených simvastatínom v dávke 40 mg/deň (n = 10 269) alebo dostávajúcich placebo (n = 10 267), boli profily bezpečnosti porovnateľné medzi pacientmi liečenými simvastatínom v dávke 40 mg denne a pacientmi, ktorí dostávali placebo priemerne počas 5 rokov štúdie. Početnosť prerušenia so zreteľom na vedľajšie účinky bola porovnateľná (4,8 % u pacientov liečených simvastatínom v dávke 40 mg v porovnaní s 5,1 % u pacientov dostávajúcich placebo). Incidencia myopatie bola < 0,1 % u pacientov liečených simvastatínom v dávke 40 mg. Zvýšené hladiny transamináz (> 3-násobok ULN potvrdené opakovaným testom) sa vyskytli u 0,21 % (n = 21) pacientov, liečených simvastatínom v dávke 40 mg v porovnaní s 0,09 % (n = 9) pacientov dostávajúcich placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich účinkov sú zoradené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: anémia

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: anafylaxia

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: nespavosť

Neznáme: depresia

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy, parestézie, závraty, periférna neuropatia

Veľmi zriedkavé: porucha pamäti

Neznáme: myasténia gravis

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie, zhoršenie zraku

Neznáme: očná myasténia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Neznáme: intersticiálna choroba pľúc (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: zápcha, bolesti brucha, plynatosť, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, pankreatitída

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé: hepatitída/žltáčka

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: vyrážka, svrbenie, alopecia

Veľmi zriedkavé: lichenoidné liekové vyrážky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: myopatia* (vrátane myozitídy), rabdomyolýza s akútnym zlyhaním obličiek alebo bez neho (pozri časť 4.4), myalgia, svalové kŕče

Veľmi zriedkavé: pretrhnutie svalu

Neznáme: tendinopatia, niekedy komplikovaná herniou, nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)

* V klinickej štúdii sa myopatia vyskytovala často u pacientov liečených simvastatínom v dávke 80 mg/deň v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 20 mg/deň (1,0 % vs. 0,02 %).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé: gynekomastia

Neznáme: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: asténia

Zriedkavo bol hlásený zdanlivý hypersenzitívny syndróm, ktorý mal niektorý z nasledujúcich znakov: angioedém, syndróm podobný lupusu, reumatická polymyalgia, dermatomyozitída, vaskulitída, trombocytopenia, eozinofília, zvýšenie FW, artritída a artralgia, žihľavka, fotosenzitivita, horúčka, návaly tepla, dyspnoe a nevoľnosť.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: zvýšenie hladín sérových transamináz (alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, γ -glutamyltranspeptidázy) (pozri časť 4.4 *Účinky na pečeň*), zvýšenie hladín alkalickéj fosfatázy; zvýšenie sérových hladín CK (pozri časť 4.4).

Skupinové účinky

- poruchy spánku vrátane nočných mŕ
- strata pamäti
- sexuálna dysfunkcia
- diabetes mellitus: Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci (vo veku 10 – 17 rokov)

V 48-týždňovej štúdii zahŕňajúcej deti a dospelávajúci (chlapci v II. Tannerovom štádiu a vyššie a dievčatá, ktoré boli minimálne jeden rok po prvej menštruácii) vo veku 10 – 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 175) bol profil bezpečnosti a znášanlivosti liečby v skupine liečenej simvastatínom vo všeobecnosti podobný profilu skupiny, ktorá dostávala placebo. Dlhodobé účinky na fyzické, intelektuálne a pohlavné dozrievanie nie sú známe. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočné údaje po jednom roku liečby (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Doteraz bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania; maximálna užitá dávka bola 3,6 g. Všetci pacienti sa uzdravili bez následkov. V prípade predávkovania neexistuje špecifická liečba. V týchto prípadoch sa má použiť symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy, ATC kód: C10AA01

Po perorálnom podaní sa simvastatín, ktorý je inaktívnym laktónom, hydrolyzuje v pečeni na príslušnú beta-hydroxykyselinu, ktorá má silnú inhibičnú aktivitu na HMG-CoA-reduktázu (3 hydroxy-3 metylglutaryl CoA-reduktáza). Tento enzým katalyzuje konverziu HMG-CoA na mevalonát, ktorý je včasným a množstvo limitujúcim krokom v biosyntéze cholesterolu.

Simvastatín preukazuje schopnosť redukovat' obe normálne i elevované koncentrácie LDL-C. LDL tvoria proteíny veľmi nízkej denzity (VLDL) a katabolizuje sa predominantne vysokou afinitou LDL receptorov. Mechanizmus, ktorým simvastatín znižuje LDL, môže zahŕňať oboje – redukciiu koncentrácie VLDL-cholesterolu (VLDL-C) a indukciu LDL receptorov, čo vedie k obmedzenej produkcii a zvýšenému katabolizmu LDL-C. Počas liečby simvastatínom výrazne klesne aj apolipoproteín B. Navyše simvastatín mierne zvyšuje HDL-C a redukuje plazmatické TG. Výsledkom týchto zmien je zníženie pomerov celkového cholesterolu k HDL-C a LDL k HDL-C.

Riziko koronárnej srdcovej choroby (KSCH) alebo existujúca koronárna srdcová choroba

V štúdií Heart Protection Study (HPS) sa účinok liečby simvastatínom stanovoval u 20 536 pacientov (vek 40 – 80 rokov) s hyperlipidémiou alebo bez nej a s koronárnym ochorením srdca, inej okluzívnej arteriálnej choroby alebo s diabetes mellitus. V tejto štúdií sa 10 269 pacientov liečilo tabletami simvastatínu v dávke 40 mg/deň a 10 267 pacientov dostávalo placebo v priemernom trvaní 5 rokov. Na základnej línii 6 793 pacientov (33 %) malo LDL-C hladiny pod 116 mg/dl, 5 063 pacientov (25 %) malo hladiny medzi 116 mg/dl a 135 mg/dl a 8 880 pacientov (42 %) malo hladiny vyššie ako 135 mg/dl.

Liečba simvastatínom v dávke 40 mg/deň porovnaná s placebom signifikantne znížila riziko celkovej mortality (1 328 [12,9 %] u pacientov liečených simvastatínom verzus 1 507 [14,7 %] pacientov, ktorým sa podávalo placebo; $p = 0,0003$), a to 18% redukciiu početnosti úmrtí na koronárne ochorenie (587 [5,7 %] verzus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; zníženie absolútneho rizika o 1,2 %). Redukcia úmrtí na nevasculárne ochorenia nedosiahla štatistickú signifikanciu. Simvastatín teda znižuje riziko väčšiny koronárných príhod (zložený koncový ukazovateľ zahŕňal nefatálny IM alebo úmrtie na KSCH) o 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatín redukoval potrebu podstúpenia koronárneho revaskularizačného zákroku (vrátane koronárneho arteriálneho by-passu alebo perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky) a periférneho alebo iného nekoronárneho revaskularizačného zákroku o 30 % ($p < 0,0001$), respektíve 16 % ($p = 0,0006$). Simvastatín redukoval riziko mozgovej mŕtvice o 25 % ($p < 0,0001$), zodpovedajúce 30% redukciiu ischemickej mŕtvice ($p < 0,0001$).

Zároveň v podskupine pacientov s diabetom simvastatín redukoval riziko rozvoja makrovaskulárných komplikácií, zahŕňajúcich periférne revaskularizačné zákroky (chirurgické alebo angioplastiku), amputácie dolných končatín alebo vtedy končatín o 21 % ($n = 0,0293$). Proporciónálna redukcia početnosti udalostí bola podobná v každej podskupine študovaných pacientov, vrátane pacientov bez koronárneho ochorenia, ktorí však mali cerebrvaskulárne ochorenie alebo ochorenie periférnych artérií, mužov a žien, vekovo pod alebo nad 70 rokov v čase vstúpenia do štúdie, v prítomnosti alebo neprítomnosti hypertenzie a zvlášť tých s LDL cholesterolom pod 3,0 mmol/l na začiatku.

V štúdií Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) sa efekt liečby simvastatínom na celkovú mortalitu sledoval u 4 444 pacientov vo veku 35 až 70 rokov s KSCH a s východiskovým celkovým cholesterolom

212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l). V tejto multicentrickej, randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdií sa pacienti s angínou pectoris alebo predchádzajúcim infarktom myokardu (MI) liečili diétou, štandardnou starostlivosťou a buď simvastatínom v dávke 20 – 40 mg/deň (n = 2 221) alebo dostávali placebo (n = 2 223) s mediánom trvania 5,4 roka. Simvastatín redukoval riziko úmrtia o 30 % (redukcia absolútneho rizika o 3,3 %). Riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie sa redukovalo o 42 % (redukcia absolútneho rizika o 3,5 %). Simvastatín znížil aj riziko závažnejších koronárnych príhod (úmrtie na KSCH plus MI overené v nemocnici a tiché nefatálne MI) o 34 %. Navyše simvastatín signifikantne znížil riziko fatálnej a nefatálnej cerebrovaskulárnej príhody (mŕtvica a tranzitná ischemická ataka) o 28 %. Medzi skupinami nebol štatisticky významný rozdiel v nekardiovaskulárnej mortalite.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná hyperlipidémia

V štúdiách porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť simvastatínu v dávke 10, 20, 40 a 80 mg denne u pacientov s hypercholesterolémiou boli priemerné redukcie LDL-cholesterolu 30, 38, 41 a 47 %. V štúdiách s pacientmi s kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou, pri užívaní simvastatínu v dávke 40 mg a 80 mg, medián redukcie triglyceridov bol 28 a 33 % (placebo 2 %), priemerné zvýšenie HDL-C bolo 13, respektíve 16 % (placebo 3 %).

Klinické štúdie u detí a dospelých (vo veku 10 – 17 rokov)

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií bolo 175 pacientov (99 chlapcov v II. Tannerovom štádiu a vyššie a 76 dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po prvej menštruácii) vo veku 10 – 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (heFH) randomizovaných na simvastatín alebo placebo na 24 týždňov (základná štúdia). Vstup do štúdie vyžadoval hladinu LDL-C medzi 160 a 400 mg/dl a minimálne jedného rodiča s hladinou LDL-C > 189 mg/dl. Dávka simvastatínu (raz denne večer) bola počas prvých 8 týždňov 10 mg, počas druhých 8 týždňov 20 mg a následne 40 mg. V 24-týždňovom predĺžení si 144 pacientov zvolilo pokračovanie v liečbe a dostávali simvastatín v dávke 40 mg alebo placebo.

Simvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny LDL-C, TG a Apo B. Výsledky z predĺženia v 48. týždni boli porovnateľné s výsledkami pozorovanými v základnej štúdií.

Po 24 týždňoch liečby bola v skupine so simvastatínom v dávke 40 mg priemerná dosiahnutá hodnota LDL-C 124,9 mg/dl (rozsah: 64,0 – 289,0 mg/dl) v porovnaní s 207,8 mg/dl (rozsah: 128,0 – 334,0 mg/dl) v skupine s placebom.

Po 24 týždňoch liečby simvastatínom (s dávkami stúpajúcimi z 10, 20 a do 40 mg denne v 8-týždňových intervaloch) simvastatín znížil priemerné hladiny LDL-C o 36,8 % (placebo: 1,1 % nárast oproti východiskovej hodnote), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) a medián hladín TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) a zvýšil priemerné hladiny HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dlhodobé prínosy simvastatínu na kardiovaskulárne príhody u detí s heFH nie sú známe.

Bezpečnosť a účinnosť dávok nad 40 mg denne sa u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou neštudovala. Dlhodobá účinnosť liečby simvastatínom v detskom veku na zníženie morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatín je inaktívny laktón, ktorý sa ihneď hydrolyzuje *in vivo* na príslušné beta-hydroxykyseliny, silné inhibitory HMG-CoA-reduktázy. Hydrolyza prebieha predovšetkým v pečeni, hodnota hydrolyzy v ľudskej plazme je veľmi pomalá.

Farmakokinetické vlastnosti boli skúmané u dospelých. Farmakokinetické údaje u detí a dospelých nie sú dostupné.

Absorpcia

U človeka sa simvastatín dobre absorbuje a podlieha extenzívnemu vychytávaniu pri prvom prechode pečnou. Vychytávanie v pečeni závisí od hepatálneho krvného prietoku. Pečeň je prvým miestom účinku aktívnej formy. Zistilo sa, že dostupnosť beta-hydroxykyseliny pre systémovú cirkuláciu po orálnom podaní je menej ako 5 % dávky. Maximálna plazmatická koncentrácia aktívnych inhibítorov sa dosiahne približne 1 – 2 hodiny po podaní simvastatínu. Súbežný príjem potravy neovplyvňuje absorpciu.

Farmakokinetika jednotlivéj a viacnásobnej dávky preukázala, že po viacnásobnej dávke nenastala akumulácia lieku.

Distribúcia

Väzba simvastatínu a jeho aktívneho metabolitu na bielkovinu je > 95 %.

Eliminácia

Simvastatín je substrát CYP3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5). Hlavné metabolity simvastatínu prítomné v ľudskej plazme sú beta-hydroxykyseliny a štyri ďalšie aktívne metabolity. Po orálnom podaní rádioaktívneho simvastatínu človeku sa 13 % rádioaktivity vylúčilo do moču a 60 % do stolice počas 96 hodín. Množstvo zachytené v stolici predstavuje ekvivalent absorbovaného liečiva vylúčeného do žlče a neabsorbované liečivo.

Po intravenóznom podaní metabolitu beta-hydroxykyseliny bol jeho polčas priemerne 1,9 hodiny. Priemerne asi iba 0,3 % i.v. dávky sa vylúčilo do moču ako inhibítory.

Simvastatín je aktívne vychytávaný do hepatocytov transportérom OATP1B1.

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra BCRP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe obvyklých štúdií na zvieratách, zohľadňujúc farmakodynamiku, toxicitu po opakovanom podávaní, genotoxicitu a karcinogénny potenciál, neexistujú ďalšie riziká pre pacientov, ktoré možno pripísať farmakologickým mechanizmom. Pri maximálnych tolerovaných dávkach pri potkanoch i králikoch simvastatín nespôsobil žiadne malformácie a nemal vplyv na fertilitu, reprodukčné funkcie alebo neonatálny vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
predželatínovaný kukuričný škrob
monohydrát kyseliny citrónovej
kyselina askorbová
butylhydroxyanizol (E320)
stearát horečnatý
Opadry 33G24690 ružová:
hypromelóza
monohydrát laktózy
makrogol PEG 3350
triacetín
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PE/PVDC/hliník), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

20 tabliet

28 tabliet

30 tabliet

49 x 1 tableta (blister jednotlivo)

50 tabliet

98 tabliet

100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0104/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. júna 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026