

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIMVOR 10 mg

SIMVOR 20 mg

SIMVOR 40 mg

### 2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Léčivá látka: simvastatinum

1 potahovaná tableta 10 mg obsahuje simvastatinu.

1 potahovaná tableta 20 mg obsahuje simvastatinu.

1 potahovaná tableta 40 mg obsahuje simvastatinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku:

SIMVOR 10 mg: Broskvově zbarvené oválné potahované tablety značené "SST" na jedné straně a "10" na druhé straně.

SIMVOR 20 mg: Žlutohnědé oválné potahované tablety značené "SST" na jedné straně a "20" na druhé straně.

SIMVOR 40 mg: Cihlově červené oválné potahované tablety značené "SST" na jedné straně a "40" na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypercholesterolémie

Léčba primární hypercholesterolémie nebo smíšené dyslipidémie, jako doplněk diety u nemocných, u kterých nebylo dosaženo dostatečné odpovědi na dietní opatření nebo jinou nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, snížení tělesné hmotnosti).

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolémie, jako doplněk diety nebo jiné lipidy snižující léčby (např. LDL aferéza) nebo v případech, kdy tato forma léčby není vhodná.

##### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity u pacientů s manifestním aterosklerotickým srdečním onemocněním nebo u pacientů s diabetes mellitus, s normální nebo zvýšenou hladinou cholesterolu, jako doplněk k úpravě jiných rizikových faktorů nebo další kardioprotektivní léčby (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Rozmezí dávek je 5-80 mg. Dávka se podává perorálně, jednou denně večer. Dávkování je možné upravit, pokud je to nutné, v intervalech ne kratších než 4 týdny, na maximální dávku 80 mg/den, podávanou večer. Dávka 80 mg se doporučuje podávat pouze pacientům s těžkou hypercholesterolémií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací.

### Hypercholesterolémie

Léčba pacientů musí být zahájena standardní dietou snižující cholesterol. Tato dieta musí být dodržována i při léčbě Simvorem. Obvyklá zahajovací dávka je 10-20 mg/den, podávaná jako jedna dávka večer. U pacientů, u kterých je nutné velké snížení LDL-C (více než 45 %) může být léčba zahájena dávkou 20-40 mg/den, podávaná jednou denně večer. Úprava dávkování, pokud je nutná, musí být provedena tak, jak je uvedeno výše.

### Homozygotní familiární hypercholesterolémie

Na základě výsledků kontrolované klinické studie je doporučená dávka Simvoru 40 mg denně, podávaná večer nebo 80 mg/den rozdělená do 3 denních dávek 20 mg, 20 mg a večerní dávka je 40 mg. Simvor by měl být u těchto pacientů užíván jako doplňková léčba k jiné lipidy snižující léčbě (např. LDL aferéze) nebo, pokud jsou tato léčebná opatření nedostupná.

### Kardiovaskulární prevence

Obvyklá dávka Simvoru je 20-40mg/den podávaná jednorázově večer pacientům s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění (ICHs s nebo bez hyperlipidémie). Farmakologická léčba může být zahájena současně s dietou a cvičením. Úprava dávkování, pokud je nutná, musí být provedena tak, jak je uvedeno výše.

### Souběžná terapie

Simvor je účinný v monoterapii nebo v kombinaci se sekvestranty žlučových kyselin. Podávání Simvoru by mělo být buď více než 2 hodiny před nebo více než 4 hodiny po podání sekvestrantu kyseliny žlučové. U pacientů, kteří užívají cyklosporin, gemfibrozil, jiné fibráty (s výjimkou fenofibrátu) nebo lipidy snižující dávky ( $\geq 1$  g/den) niacinu současně se Simvorem, nesmí denní dávka Simvoru překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří užívají amiodaron nebo verapamil současně se Simvorem, nesmí denní dávka Simvoru překročit 20 mg/den. (viz body 4.4 a 4.5).

### Dávkování u pacientů s nedostatečností ledvin

U pacientů se středně závažnou nedostatečností ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se závažnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu  $<30$  ml/min) musí být dávky vyšší než 10 mg/den pečlivě zváženy, a pokud jsou nutné, musí být podávány opatrně.

### Starší osoby

Úprava dávkování není nutná.

### Podávání dětem a mladistvým

Přípravek se nedoporučuje podávat dětem do 18 let, neboť bezpečnost a účinnost Simvoru nebyla v této věkové kategorii stanovena.

## **4.3 Kontraindikace**

- Přecitlivělost na simvastatin nebo na kteroukoliv složku přípravku.
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlitelné přetrvávající zvýšení transaminás v séru.
- Těhotenství a kojení.
- Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. intrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorů proteáz HIV, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu) ( viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Myopatie/Rhabdomyolýza

Simvastatin, podobně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, může někdy vyvolat myopatii, která se manifestuje svalovou bolestí nebo slabostí, přičemž hodnoty kreatinkinázy (CK) jsou vyšší než

desetinásobek normální horní hodnoty (ULN). Někdy může dojít až k rhabdomyolýze s akutním renálním selháním nebo bez něj, se sekundární myoglobinurií; velmi vzácně se vyskytly i případy úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje se zvyšováním inhibiční aktivity HMG-CoA reduktáz v plazmě. Riziko myopatie/rhabdomyolýzy/ je závislé na dávce. Incidence v klinických studiích, ve kterých byli pacienti pečlivě monitorováni a některé léčivé přípravky působící interakci byly vyloučeny, byla incidence přibližně 0,03 % při 20 mg, 0,08 % při 40 mg, a 0,4 % při 80 mg.

#### Měření kreatinkinázy

Stanovení kreatinkinázy by nemělo být prováděno po intenzivním cvičení nebo za přítomnosti jakékoliv ověřitelné alternativní příčiny zvýšení CK, protože to ztěžuje interpretaci. Pokud jsou výchozí hladiny CK významně zvýšeny ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), musí být, pro potvrzení výsledku, hladiny znovu stanoveny během dalších 5 až 7 dnů.

#### Před zahájením léčby

Před zahájením léčby simvastatinem nebo při zvyšování dávky simvastatinu musí být všichni pacienti upozorněni na možné riziko myopatie a musí být poučeni, že musí neprodleně hlásit jakékoliv nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivost svalů nebo svalovou slabost.

Pacientům s predispozičními faktory rhabdomyolýzy musí být věnována zvýšená pozornost. Aby mohla být stanovena referenční výchozí hodnota, musí být hladina CK stanovena před zahájením léčby v následujících situacích:

- Osoby starší  $>70$  let
- Zhoršená funkce ledvin
- Nekompenzovaný hypothyreoidismus
- Osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění
- Svalová toxicita vyvolaná statiny nebo fibráty v osobní anamnéze
- Abusus alkoholu

V těchto případech je nutné zvážit poměr rizika a přínosu léčby, současně se doporučuje pacienta klinicky sledovat. Jestliže se u pacienta v minulosti vyskytly po statinech nebo fibrátech svalové potíže, musí být léčba jinými přípravky těchto skupin zahájena opatrně. Jestliže jsou hladiny CK před zahájením léčby významně zvýšeny ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), neměla by být léčba zahájena.

#### Při léčbě

Pokud se u pacientů během léčby statiny vyskytne svalová bolest nebo křeče, musí být stanoveny hladiny CK. Jestliže jsou hladiny CK významně zvýšeny ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) bez předchozího namáhavého cvičení, zátěže, měla by být léčba ukončena. Pokud jsou svalové obtíže závažné a jsou příčinou denních obtíží, přestože jsou hladiny CK  $< 5 \times \text{ULN}$ , mělo by se uvažovat o přerušení léčby. Při podezření na myopatii z jakýchkoliv jiných důvodů, měla by být léčba přerušena.

Pokud symptomy vymizí a hladiny CK se vrátí k normálním hodnotám je možné znovu zahájit léčbu statinem nebo je možné zvážit podávání nejnižší dávky jiného, alternativního statinu a pacienta pečlivě sledovat.

Léčba simvastatinem by měla být dočasně přerušena několik dnů před plánovaným větším chirurgickým zákrokem nebo pokud se vyskytne jakýkoliv větší zdravotní problém či je nutné provést větší chirurgický výkon.

#### Opatření ke snížení rizika myopatie vyvolané interakcí s jinými léčivými přípravky

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy se významně zvyšuje současným užíváním simvastatinu s:

- Se silnými inhibitory CYP3A4 (např. intrakonazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, inhibitory proteáz HIV, nefazodonem) stejně jako s gemfirozilem a cyklosporinem (viz bod 4.2)
- Jinými hypolipidemiky jako jsou fibráty, lipidy snižujícími dávkami ( $\geq 1$  g/den) niacinu nebo současným užíváním amiodaronu nebo verapamilu, které jsou podávány s vysokými dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). Riziko je také mírně zvýšeno při současném podávání diltiazemu se simvastatinem v dávce 80 mg.

Proto je nutné, s ohledem na inhibitory CYP3A4, se vyvarovat současného podávání simvastatinu s intrakonazolem, ketokonazolem, inhibitory proteáz HIV, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonem (viz body 4.3, 4.5). Pokud je léčba intrakonazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, je nutné po dobu léčby přerušit podávání simvastatinu. Navíc musí být věnována zvýšená opatrnost při podávání simvastatinu v kombinaci s některými jinými, slabšími inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz bod 4.2 a 4.5).

Simvastatin se nesmí také užívat společně s grapefruitovým džusem.

Dávka simvastatinu nesmí u pacientů užívajících současně cyklosporin, gemfirozil nebo hypolipidemické dávky ( $> 1$  g/den) niacinu překročit 10 mg denně. Je nutné se také vyvarovat kombinovaného podávání simvastatinu s gemfirozilem, pokud není pravděpodobné, že přínos převáží riziko této kombinace. Přínos kombinovaného užívání 10 mg simvastatinu denně s jinými fibráty (s výjimkou fenofibrátu), niacinem nebo cyklosporinem, musí být pečlivě zvážen proti potenciálním rizikům těchto kombinací. (viz body 4.2 a 4.5).

Zvýšená opatrnost je také nutná při předepisování fenofibrátu se simvastatinem, protože každá látka podávaná samostatně může vyvolat myopatii.

Dále je nutné se také vyvarovat podávání dávky 20 mg simvastatinu denně v kombinaci s amiodaronem nebo verapamilem, pokud klinický přínos této léčby nepřeváží zvýšené riziko myopatie (viz body 4.2 a 4.5).

#### Účinky na játra

V klinických studiích bylo u několika dospělých pacientů užívajících simvastatin pozorováno přetrvávající zvýšení ( $> 3 \times \text{ULN}$  = trojnásobek horní hranice normálu) transamináz v séru. Po přerušení nebo ukončení léčby simvastatinem u těchto pacientů obvykle pomalu klesaly hladiny transamináz na hodnoty před léčbou.

Doporučuje se provádět vyšetření jaterních testů vždy před zahájením léčby a dále pak, kdykoliv je to klinicky indikováno. U pacientů, u nichž se dávka zvýší na 80 mg denně, by měla být během prvního roku léčby provedena další vyšetření jaterních testů a to před zvýšením dávky, dále za 3 měsíce po zvýšení dávky na 80 mg a následně periodicky každého půl roku. Zvláštní pozornost je nutné věnovat pacientům, u kterých dojde ke zvýšení hladiny transamináz v séru; u těchto pacientů je nutné vyšetření opakovat a je nutné je častěji kontrolovat. Jestliže hladiny transamináz vykazují progresi, zvláště pokud stoupnou na  $3 \times \text{ULN}$  a přetrvávají, měla by být léčba simvastatinem vysazena.

Lék by měl být s opatrností podáván pacientům, kteří konzumují vyšší množství alkoholu.

Obdobně jako v případě ostatních hypolipidemik, bylo po léčbě simvastatinem hlášeno mírné zvýšení ( $< 3 \times \text{ULN}$ ) hladin transamináz v séru. Tyto změny se objevily brzy po zahájení léčby, byly často přechodného charakteru, nebyly doprovázeny žádnými symptomy a přerušení léčby nebylo nutné.

#### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statínů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statíny (viz sekce 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statíny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Farmakodynamické interakce

##### Interakce s hypolipidemiky, které mohou při samostatném podávání vyvolat myopatii

Riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy, je zvýšeno při současném podávání s fibráty a niacinem (kyselina nikotinová) ( $\geq 1$  g/den). Farmakokinetická interakce s gemfibrozilem vede ke zvýšení hladin simvastatinu v plazmě (viz níže Farmakokinetické interakce a body 4.2 a 4.4). Při současném podávání simvastatinu s fenofibrátem nebylo prokázáno, že by riziko myopatie překročilo hodnotu individuálních rizik vyvolaných každým přípravkem samostatně.

Pro ostatní fibráty nejsou k dispozici adekvátní farmakokinetické údaje a údaje o farmakovigilanci.

##### Farmakokinetické interakce

##### Vliv ostatních léčivých přípravků na simvastatin

##### Interakce s CYP3A4

Simvastatin je biotransformován cytochromem P450 3A4. Silné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rhabdomyolýzy tím, že zvyšují během léčby simvastatinem koncentraci inhibitorů HMG-CoA reduktázy v plazmě. Mezi tyto inhibitory patří intrakonazol, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory proteáz HIV a nefazodon. Současné podávání intrakonazolu má za následek více než 10ti násobné zvýšení expozice ke kyselině simvastatinu (aktivní metabolit beta-hydroxy kyseliny). Telithromycin vyvolává 11ti násobné zvýšení expozice ke kyselině simvastatinu.

Proto je podávání simvastatinu v kombinaci s intrakonazolem, ketokonazolem, inhibitory proteáz HIV, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonom kontraindikováno. Pokud je léčba intrakonazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, je nutné, podobu léčby, přerušit podávání simvastatinu. Zvláštní opatrnost je také nutná při podávání některých ostatních, méně silných inhibitorů CYP3A4: cyklosporinu, verapamilu, diltiazemu (viz body 4.2 a 4.4).

##### Cyklosporin

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy je také zvýšeno při současném podávání cyklosporinu zvláště s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.4). U pacientů užívajících cyklosporin nesmí proto denní dávka simvastatinu překročit 10 mg/den. Ačkoliv mechanismus není plně objasněn, cyklosporin zvětšuje AUC kyseliny simvastatinu, pravděpodobně částečnou inhibicí CYP3A4.

##### Gemfibrozil

Gemfibrozil zvětšuje AUC kyseliny simvastatinu na 1,9 násobek, pravděpodobně inhibicí glukuronidizace (viz body 4.2 a 4.4).

##### Amiodaron a verapamil

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podání amiodaronu nebo verapamilu s vyššími dávkami simvastatinu (viz bod 4.4). V současně probíhající klinické studii byla myopatie hlášena u 6 % pacientů dostávajících 80 mg simvastatinu a amiodaron.

Analýzy dostupných klinických studií ukázaly přibližně 1 % incidenci myopatií u pacientů, kteří dostávali simvastatin v denních dávkách 40 mg nebo 80 mg a verapamil. Ve farmakokinetické studii mělo současné podávání s verapamilem za následek 2,3 násobné zvýšení expozice kyseliny simvastatinu, způsobené pravděpodobně částečnou inhibicí CYP3A4. Proto by denní dávka simvastatinu neměla u pacientů užívajících současně amiodaron nebo verapamil překročit 20 mg za den, pokud by klinický přínos nepřevážil zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

#### Diltiazem

Analýzy dostupných klinických studií ukázaly přibližně 1 % incidenci myopatií u pacientů, kteří užívali 80 mg simvastatinu a diltiazem. Riziko myopatie nebylo zvýšeno u pacientů užívajících 40 mg simvastatinu současně s diltiazemem (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii bylo pozorováno při současném podávání diltiazemu 2,7 násobné zvýšení expozice kyseliny simvastatinu, způsobené pravděpodobně inhibicí CYP3A4. Proto by dávka simvastatinu neměla u pacientů užívajících současně diltiazem překročit 40 mg /den, pokud by klinický přínos nepřevážil zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

#### Grapefruitový džus

Grapefruitový džus inhibuje cytochrom P450 3A4. Současný příjem většího množství (více než 1 l denně) grapefruitového džusu a simvastatinu mělo za následek 7 násobné zvýšení expozice kyseliny simvastatinu. Příjem 240 ml grapefruitového džusu ráno a simvastatinu večer vyvolalo 1,9 násobné zvýšení. Z tohoto důvodu je nutné se při léčbě simvastatinem vyvarovat pití grapefruitového džusu.

#### Perorální antikoagulancia

Ve dvou klinických studiích, jedné u zdravých dobrovolníků a druhé u pacientů s hypercholesterolémií, simvastatin v dávkách 20 mg a 40 mg/den vyvolal mírné zvýšení účinku kumarinových antikoagulancií: protrombinový čas udávaný v jednotkách INR (International Normalized Ratio) se zvýšil z 1,7 na 1,8 u zdravých dobrovolníků a z 2,6 na 3,4 ve studii s pacienty. Zvýšení INR bylo hlášeno jen vzácně. U pacientů, užívajících kumarinová antikoagulancia, by měl být stanoven protrombinový čas před zahájením léčby simvastatinem a dále dostatečně často během počáteční fáze léčby, aby se zajistilo, že nedochází k výrazným změnám protrombinového času. Jakmile se zjistí, že je protrombinový čas stabilizován, je možné pokračovat v jeho sledování v obvyklých intervalech, doporučených pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Pokud je dávka simvastatinu změněna nebo je vysazen, je nutné proceduru opakovat. Léčba simvastatinem nebyla u pacientů, kteří neužívali antikoagulancia, doprovázena krvácením nebo změnou protrombinového času.

#### Vliv simvastatinu na farmakokinetiky jiných léčivých přípravků

Simvastatin nemá inhibiční účinek na cytochrom P450 3A4 a proto se neočekává, že by ovlivňoval koncentrace látek metabolizovaných cytochromem P450 3A4.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Simvor je kontraindikován během těhotenství.

Bezpečnost nebyla u těhotných žen stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Byly získány ojedinělé zprávy o vrozených anomáliích po intrauterinní expozici inhibitorům reduktázy HMG-CoA. Avšak při analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství, u nichž došlo během prvního trimestru k expozici simvastatinem nebo jinými velmi podobnými inhibitory reduktázy HMG-CoA, byla incidence vrozených anomálií srovnatelná s incidencí zjištěnou v běžné populaci. Tento počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostačující k vyloučení 2,5 násobného nebo vyššího zvýšení vrozených anomálií, proti základním hodnotám výskytu.

I když nejsou k dispozici důkazy o tom, že by incidence vrozených anomálií u novorozenců matek užívajících simvastatin nebo jiný, velmi podobný inhibitor reduktázy HMG-CoA, lišila od incidence

pozorované v běžné populaci, může léčba matky simvastatinem snižovat hladiny mevalonátu plodu, který je prekursorem pro syntézu cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a normální vysazení hypolipidemik v průběhu těhotenství by mělo mít jen malý dopad na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolémií. Z těchto důvodů nesmí být simvastatin podáván těhotným ženám, ženám, které plánují otěhotnět nebo u kterých je podezření, že jsou těhotné. Léčba simvastatinem by měla být po dobu těhotenství, nebo do vyloučení těhotenství přerušena (viz bod 4.3).

#### Kojení

Není známo, zda jsou simvastatin nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. Protože se do mateřského mléka vylučuje řada látek a proto by pro možné riziko závažných nežádoucích účinků ženy užívající simvastatin neměly kojit (viz bod 4.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Simvor nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak při řízení nebo obsluze strojů je nutné vzít v úvahu, že v post marketingových studiích byly hlášeny ojedinělé případy závratí.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Frekvence výskytu následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny během klinických placebem kontrolovaných klinických studií zahrnujících HPS s 20 536 pacienty a 4S s 4 444 pacientů a/nebo po uvedení přípravku na trh, byly klasifikovány podle incidence četnosti jejich výskytu a délky trvání. V HPS (Heart Protection Study) studii byly jako závažné nežádoucí účinky zaznamenány pouze myalgie, zvýšení transamináz v séru a zvýšení CK. Ve studii 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) jsou všechny hlášené nežádoucí účinky uvedeny níže. Jestliže četnost incidence nežádoucích účinků byla po simvastatinu menší nebo podobná jejich výskytu u skupiny s placebem a měly příčinnou souvislost se spontánně hlášenými nežádoucími účinky, byly hodnoceny jako „vzácné“.

Do HPS (viz bod 5.1) bylo zařazeno 20 536 pacientů, kteří byli po dobu více než 5 let léčeni simvastatinem v dávce 40 mg (n= 10 296) nebo placebem (n = 10 267). Bezpečnostní profily pacientů léčených 40 mg simvastatinu byly srovnatelné s bezpečnostními profily pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Četnosti ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly také srovnatelné (4,8 % - pacienti léčení simvastatinem dávkou 40 mg a 5,1 % pacienti, kteří dostávali placebo). Výskyt myopatií byl < 0,1 % u pacientů léčených simvastatinem 40 mg. Zvýšení transamináz (>3 x ULN, potvrzeno opakovaným test) se vyskytlo u 0,21 % (n=21) pacientů léčených simvastatinem 40 mg ve srovnání s 0,09 % (n = 9) pacientů užívajících placebo.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou vyjádřeny následovně:

Velmi časté (> 1/10), časté (≥ 1/100 až <1/10), méně časté (≥ 1/1000 až <1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1000), velmi vzácné (<1/10 000) včetně jednotlivých hlášených případů.

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné:	anémie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Vzácné:	Bolesti hlavy, parestézie, závratě, periferní neuropatie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Vzácné:	Zácpa, bolesti břicha, nadýmání, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Vzácné:	Hepatitis, žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	

Vzácné:	Vyrážka, svědění, alopecie
<b>Poruchy pohybového systému</b>	
Vzácné:	Myopatie, rabdomyolýza (viz bod 4.4), myalgie, svalové křeče
<b>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</b>	
Vzácné:	Asténie, syndrom hypersensitivity
<b>Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde</b>	
Vzácné:	Zvýšení transamináz séra (alanin aminotransferáza, aspartát aminotransferáza, $\gamma$ -glutamyl transpeptidázy) (viz bod 4.4), zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení hladin CK v séru (viz bod 4.4)

Syndrom hypersensitivity byl hlášen vzácně a zahrnoval některé z následujících příznaků: angioedém, „lupus-like“ syndrom, reumatickou polymyalgii, dermatomyositidu, vaskulitidu, trombocytopenii, eosinofilii, zvýšení sedimentace erytrocytů, artritidu a bolesti kloubů, kopřivku, fotosenzitivitu, horečku, návaly, dušnost a únavu.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Poruchy spánku, včetně nespavosti a nočních můr
- Ztráta paměti
- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny

#### 4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování, maximální požitá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků. Neexistuje specifická léčba předávkování. V případě předávkování musí být provedena všeobecná symptomatická a podpůrná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy;

ATC kód: C10A A01

Po perorálním podání je simvastatin, inaktivní lakton, metabolizován v játrech na příslušnou formu beta-hydroxy kyselinu, která je účinným inhibitorem HMG-CoA reduktázy (3-hydroxy-3methylglutarylkoenzym A reduktázy). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu. Ukázalo se, že simvastatin účinně snižuje jak normální tak i zvýšené hladiny koncentrací LDL cholesterolu. LDL cholesterol se tvoří z proteinů o velmi nízké denzitě (VLDL) a ke katabolismu dochází především jeho vychytáváním LDL receptory s vysokou afinitou. Mechanismus snižování hladin LDL cholesterolu simvastatinem může zahrnovat jak snížení koncentrace VLDL cholesterolu (VLDL-C), tak i indukci LDL receptorů s výsledným snížením produkce a zvýšeným odbouráváním LDL-C. Během léčby simvastatinem dochází také podstatnému snížení hladiny apolipoproteinu B (apo B). Simvastatin navíc mírně zvyšuje hladinu HDL-C a snižuje hladinu triglyceridů v plazmě. Výsledkem těchto změn je snížení poměrů celkového C/HDL-C a LDL/HDL-C.

Vysoké riziko onemocnění koronárních arterií srdce (ICHS) nebo již existující onemocnění ICHS.

Ve studii HPS (Heart Protection Study) byly hodnoceny účinky léčby simvastatinem, u 20 536 pacientů ve věku 40 – 80 let, s nebo bez hyperlipoproteinemie a s ICHS, okluzí jiných arterií nebo s diabetem mellitus. V této studii bylo, po průměrnou dobu 5 let, 10 269 pacientů léčeno simvastatinem dávkou 40 mg/den a 10 267 pacientů dostávalo placebo. Na začátku sledování mělo 6 739 pacientů (33 %) hodnotu LDL-C nižší než 116 mg/dl; 5 063 pacientů (25 %) mělo hodnoty mezi 116 mg/dl a 135 mg/dl; a 8 680 pacientů (42 %) mělo hladiny vyšší než 135 mg/dl. Léčba simvastatinem v dávce 40 mg/den ve srovnání s placebem významně snížila riziko všech úmrtí (1328 /1209 %/ simvastatinem léčených pacientů proti 1507 /14,7 %/, kteří dostávali placebo;  $p=0,0003$ ) díky 18 % snížení počtu úmrtí na ICHS (587 /5,7 %/ proti 707 /6,9 %/  $p=0,0005$ ; absolutnímu snížení rizika o 1,2 %). Snížení úmrtí na nevasкулярní příhody nebylo statisticky významné. Simvastatin také snížil riziko závažných koronárních příhod (souhrn hodnoceného parametru /endpoint/ zahrnoval nefatální IM nebo úmrtí na ICHS) o 27 % ( $p<0,0001$ ). Simvastatin snížil nutnost koronárních revaskularizačních výkonů (včetně koronárního bypassu nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiky) o 30 % ( $p<0,0001$ ) a revaskularizačních výkonů na tepnách dolních končetin a na jiných než koronárních tepnách o 16 % ( $p=0,006$ ). Simvastatin snížil riziko mozkových cévních příhod o 25 % ( $p<0,0001$ ), přisuzuje se mu 30 % snížení ischemické mozkové příhody ( $p<0,0001$ ). U podskupiny pacientů s diabetem snížil simvastatin vývoj makroangiopatických komplikací, včetně revaskularizačních výkonů na dolních končetinách (operace nebo angioplastika), amputace dolních končetin nebo výskyt bérceových vředů na dolních končetinách o 21 % ( $p=0,0293$ ). Proporcionální snížení rizika bylo podobné ve všech sledovaných skupinách pacientů, včetně pacientů bez ICHS, ale u kterých bylo cerebrovaskulární onemocnění nebo onemocnění periferních tepen. K tomuto snížení docházelo bez ohledu na věk pacienta, mladších nebo starších 70 let při vstupu do studie, pohlaví, pacientů s nebo bez hypertenze a významně u těch, u nichž byl při vstupu LDL cholesterol nižší než 3,0 mmol/l.

Ve studii Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) byl hodnocen účinek léčby na celkovou mortalitu u 4 444 pacientů s ICHS a výchozí hodnotou celkového cholesterolu 212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l). V této multicentrické, randomizované, dvojitě-slepé, placebem kontrolované klinické studii byli nemocní s angínou pectoris nebo prodělaným infarktem myokardu (IM) léčeni dietou, standardní péčí a buď simvastatinem 20 – 40 mg/den ( $n=2\,221$ ) nebo placebem ( $n=2\,223$ ) po průměrnou dobu 5,4 roku. Během léčby simvastatinem kleslo riziko úmrtí o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko úmrtí na ICHS kleslo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %). Simvastatin snížil také riziko závažné koronární příhody (úmrtí na ICHS plus v nemocnici ověřeně němý IM) o 34 %. Simvastatin dále signifikantně snížil riziko fatálních i nefatálních cerebrovaskulárních příhod (cévní mozkové příhody plus transienční ischemická ataka) o 28 %. Mezi skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl v nekardiovaskulární mortalitě.

#### Primární hypercholesterolemie a kombinovaná hyperlipidémie

Ve studii srovnávající u pacientů s hypercholesterolemií bezpečnost a účinnost simvastatinu po dávkách 10, 20, 40 a 80 mg denně, bylo průměrné snížení LDL cholesterolu o 30, 38, 41 a 47 %. U pacientů s kombinovanou (smíšenou) hyperlipidémií došlo po dávkách 40 a 80 mg simvastatinu k průměrnému snížení triglyceridů o 28 a 33 % (placebo: 2 %) a k průměrnému zvýšení HDL cholesterolu o 13 a 16 % (placebo: 3 %).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Simvastatin je inaktivní lakton, který se *in vivo* snadno hydrolyzuje na odpovídající beta- hydroxykyselinu, účinný inhibitor HMG-CoA reduktázy. K hydrolyze dochází především v játrech; v lidské plazmě je hydrolyza velmi pomalá.

#### *Absorpce*

U lidí je simvastatin velmi dobře absorbován a při prvním průchodu játry dochází k extenzivnímu vychytávání. Extrakce v játrech je závislá na krevním průtoku játry. Játra jsou také primárním místem

účinku aktivní formy. Biologická dostupnost v systémové cirkulaci po perorálním podání simvastatinu byla menší než 5 % podané dávky. Maximální koncentrace aktivního inhibitoru v plazmě je dosaženo přibližně za 1 až 2 hodiny po podání simvastatinu. Současný příjem potravy nemá vliv na absorpci.

Farmakokinetika po jednotlivých i opakovaných dávkách simvastatinu ukázala, že po podání opakovaných dávek nedochází k akumulaci léčivého přípravku.

#### *Distribuce*

Vazba simvastatinu a jeho metabolitů na proteiny je větší než 95 %.

#### *Vylučování*

Simvastatin je substrátem CYP3A4 (viz bod 4.3 a 4.5). Hlavní metabolity simvastatinu, přítomné v lidské plazmě, jsou beta-hydroxykyselina a další čtyři aktivní metabolity. Po perorálním podání radioaktivní dávky člověku, bylo během 96 hodin 13 % vyloučeno močí a 60 % stolicí. Množství znovunalezené ve stolici reprezentuje ekvivalent absorbovaného léčivého přípravku vyloučeného žlučí, stejně jako nevstřebeného přípravku. Po intravenózní injekci metabolitu, beta-hydroxykyseliny, byl jeho průměrný poločas 1,9 hodiny. Průměrné množství po intravenózním podání vyloučené močí jako inhibitory bylo pouze 0,3 %.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Na základě konvenčních studií farmakodynamiky, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenity na zvířatech nebylo pozorováno žádné riziko pro člověka, než jaké je možné očekávat díky farmakologickému mechanismu účinku. Při maximálně tolerovaných dávkách nebyly u potkanů ani králíků zjištěny po podání simvastatinu žádné malformace plodů, ovlivnění fertility, reprodukčních funkcí nebo vývoje novorozenců.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, předbobtnalý škrob, mikrokrytalická celulóza, kyselina askorbová, monohydrát kyseliny citronové, isopropylalkohol, butylhydroxyanizol, magnesium-stearát, sodná sůl karmelosy a potahová soustava Opadry 20A54963 růžová pro Simvor 10 mg, potahová soustava Opadry 20A56532 hnědá pro Simvor 20 mg, potahová soustava Opadry 20A54964 růžová pro Simvor 40 mg.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou dokumentovány.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet.

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci**

K perorálnímu podání

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ranbaxy (UK) Ltd  
building 4 Chiswick Park  
Londýn, W4 5YE Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A**

Simvor 10 mg : 31/322/00-C

Simvor 20 mg : 31/323/00-C

Simvor 40 mg : 31/324/00-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

24.5.2000 / 2.11.2005

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.5.2010