

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CORSIM 10 mg potahované tablety
CORSIM 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Corsim 10 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje simvastatinum 10 mg.
Corsim 20 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje simvastatinum 20 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 65,73 mg (Corsim 10 mg), 131,46 mg (Corsim 20 mg).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Corsim 10 mg: oválné, bikonvexní, potahované tablety broskvového zbarvení s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Corsim 20 mg: nahnědlé, oválné, bikonvexní, potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Léčba primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie: jako doplněk diety v případech, kdy je odpověď na dietu a jiné nefarmakologické formy léčby (např. cvičení, snížení tělesné hmotnosti) nedostatečná.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH): jako doplněk diety a jiných forem hypolipidemické léčby (např. aferéza LDL) nebo v případech, kdy tato forma léčby není vhodná.

Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity u pacientů s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s diabetes mellitus, při normálních nebo zvýšených koncentracích cholesterolu, jako doplněk ke korekci jiných rizikových faktorů a jiné kardioprotektivní terapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Rozmezí dávky simvastatinu je 10 až 80 mg/den, podávaných perorálně v jedné dávce večer. Úpravu dávkování je v případě potřeby nutno provádět v odstupu minimálně 4 týdnů, na maximální hodnotu 80 mg/den, podávanou v jedné dávce večer. 80mg dávka se doporučuje pouze u nemocných s těžkou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých nebylo léčebných cílů dosaženo pomocí nižších dávek a pokud se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz body 4.4 a 5.1).

Hypercholesterolemie

Pacient má být ve standardním dietním režimu, zaměřeném na snížení hladiny cholesterolu; tuto dietu musí pacient dodržovat po celou dobu léčby simvastatinem. Obvyklá počáteční dávka je 10 až 20 mg/den podávaná jednorázově večer. U pacientů, u nichž je nutno dosáhnout většího snížení LDL-C (přes 45 %), lze začít s dávkou 20 až 40 mg/den, podávanou jednorázově večer. Úpravy dávek v případě potřeby je nutno provádět, jak je uvedeno výše.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

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

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

Kardiovaskulární prevence

Obvyklá dávka u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (ICHs, s hyperlipidemií nebo bez ní) je 20 až 40 mg/den simvastatinu podávaná v jedné dávce večer. Farmakoterapii lze zahájit souběžně s úpravou stravy a cvičením. Úpravy dávek v případě potřeby je nutno provádět, jak je uvedeno výše.

Současná terapie

Simvastatin je účinný v monoterapii nebo v kombinované terapii spolu se sekvestranty žlučových kyselin. Dávkování je nutno provádět > 2 hodiny před nebo > 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

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

Dávkování při renální insuficienci

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností není nutno provádět žádné úpravy dávky. U pacientů s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nutno dávky nad 10 mg/den pečlivě zvážit a jsou-li nutné, podávat je opatrně.

Dávkování u starších pacientů

Úprava dávky není nutná.

Dávkování u dětí a dospívajících (10 až 17 let)

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

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

Zkušenosti se simvastatinem u prepubertálních dětí jsou omezené.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

- Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) (např. itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, inhibitorů HIV-proteázy (např. nelfinaviru), bocepreviru, telapreviru, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu, nefazodonu a léčivých přípravků obsahujících kobicistat) (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání gemfibrozilu, cyklosporinu nebo danazolu (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání lomitapidu se simvastatinem v dávce > 40 mg u pacientů s HoFH (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rhabdomyolýza

Simvastatin, stejně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, občas způsobuje myopatii projevující se bolestí svalů, citlivostí svalů nebo jejich slabostí, přičemž hodnoty kreatinkinázy (CK) jsou vyšší než 10násobek horní hranice normálu (upper limit of normal, 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 reduktázy v plazmě.

Jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy závisí riziko myopatie/rhabdomyolýzy na dávce. V databázi klinických studií, ve kterých bylo léčeno 41 413 pacientů simvastatinem, z nichž 24 747 (přibližně 60 %) bylo zařazeno do studií s mediánem doby sledování nejméně 4 roky, byl výskyt myopatie přibližně 0,03 %, 0,08 % a 0,61 % u 20, 40 a 80 mg/den v uvedeném pořadí. V těchto studiích byli pacienti pečlivě sledováni a některé vzájemně se ovlivňující léčivé přípravky byly vyřazeny.

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

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

V klinické studii, ve které byli pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění léčení simvastatinem v dávce 40 mg/den (medián doby sledování 3,9 roku), byla incidence myopatie přibližně 0,05 % u pacientů jiného než čínského původu (n = 7 367) v porovnání s 0,24 % u pacientů čínského původu (n = 5 468). Protože jediná asijská populace hodnocená v této klinické studii byla čínská, je třeba být opatrný při předepisování simvastatinu asijským pacientům a musí být použita nejnižší možná dávka.

Snížení funkce transportních proteinů

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

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu SLCO1B1 (c.521T>C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici simvastatinu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užíváním vysokých dávek simvastatinu (80 mg) je obecně, bez genetického testování, asi 1 %. Na základě výsledků studie SEARCH mají homozygotní nosiči alely C (nazýváni také CC), kteří jsou léčení 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 zvaženo genetické vyšetření na přítomnost alely C a u nosičů genotypu CC se má od předepsání vysoké dávky upustit. Nepřítomnost tohoto genu při genetickém vyšetření ovšem nevylučuje, že se myopatie může vyskytnout.

Měření kreatinkinázy

Hodnoty kreatinkinázy (CK) se nesmí měřit po náročné fyzické zátěži ani v přítomnosti možné alternativní příčiny zvýšení hodnot CK, protože v takovém případě je interpretace hodnot obtížná. Pokud jsou výchozí hodnoty CK zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$), je nutno hodnoty po 5 až 7 dnech přeměřit a potvrdit tak výsledky.

Před léčbou

Všechny pacienty zahajující terapii simvastatinem, nebo ty, u nichž se zvyšuje dávka simvastatinu, je nutno poučit o riziku myopatie a upozornit je, aby okamžitě ohlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest nebo citlivost svalů nebo svalovou slabost.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s predispozicí pro rhabdomyolýzu. Aby byla stanovena referenční hodnota CK, měla by být změřena před začátkem léčby v následujících případech:

- starší pacienti (> 65 let),
- ženské pohlaví,
- porucha funkce ledvin,
- nekontrolovaný hypothyreoidismus,
- dědičné onemocnění svalů v osobní či rodinné anamnéze,
- svalová toxicita statinů nebo fibrátů v anamnéze,
- závislost na alkoholu.

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

Během léčby

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

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

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

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).

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

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

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se významně zvyšuje současným užíváním simvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako je itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, léčivé přípravky obsahující kobicistat), stejně jako s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem. Použití těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

statiny (viz bod 4.5). U pacientů s HoFH může být toto riziko zvýšeno užíváním lomitapidu současně se simvastatinem.

Proto pokud se týče inhibitorů CYP3A4, je současné užívání simvastatinu s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), 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 (látkami, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) nevyhnutelná, musí se po dobu léčby přerušit terapie simvastatinem (a zvážit podávání jiného statinu). Navíc je při současném užívání simvastatinu s některými dalšími méně účinnými inhibitory CYP3A4, flukonazolem, verapamilem, diltiazemem, nutná opatrnost (viz body 4.2 a 4.5). Je nutno se vyvarovat současného užívání grapefruitové šťávy a simvastatinu.

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

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 rhabdomyolýzy (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 statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Kombinovaného použití simvastatinu v dávkách vyšších než 20 mg denně spolu s amiodaronem, amlodipinem, verapamilem nebo diltiazemem je nutno se vyvarovat. U pacientů s HoFH je třeba se vyvarovat současného užívání lomitapidu se simvastatinem v dávkách vyšších než 40 mg denně (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

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

Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie; proto se má v závislosti na předepsané dávce zvážit úprava dávky simvastatinu. Současné podávání elbasviru a grazopreviru se simvastatinem nebylo studováno, nicméně u pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka simvastatinu přesáhnout 20 mg denně (viz bod 4.5).

Ve vzácných případech byla myopatie/rhabdomyolýza spojena se současným podáváním inhibitorů HMG-CoA reductázy a niacinu (kyselina nikotinová) v dávkách modifikujících lipidy (≥ 1 g/den), přičemž každá z těchto látek může sama o sobě způsobit myopatii.

V klinické studii (medián doby sledování 3,9 roku) zahrnující pacienty s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění a s dobře kontrolovanými hladinami LDL cholesterolu při dávce simvastatinu 40 mg/den s nebo bez ezetimibu v dávce 10 mg nebyl při přidavku lipidy modifikujících dávek (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) u kardiovaskulárních výsledků žádný přidaný benefit. Proto lékaři uvažující o kombinované léčbě spočívající v podávání simvastatinu a niacinu (kyselina nikotinová) v dávkách modifikujících lipidy (≥ 1 g/den) nebo přípravků obsahujících niacin musí pečlivě zvážit potenciální přínosy a rizika a musí pacienty pečlivě sledovat s ohledem na výskyt jakýchkoli známek a symptomů bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, zejména během prvních měsíců léčby a při zvyšování dávky kteréhokoli z léčiv.

Kromě toho byla v této studii incidence myopatie přibližně 0,24 % u pacientů čínského původu užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo kombinaci ezetimib/simvastatin v dávce 10/40 mg v porovnání s 1,24 % u pacientů čínského původu užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo kombinaci ezetimib/simvastatin v dávce 10/40 mg s kombinací kyselina nikotinová/laropiprant v dávce 2000 mg/40 mg s řízeným uvolňováním. Protože jediná asijská populace hodnocená v této studii byla čínská, a protože incidence myopatie je vyšší u pacientů čínského původu než u pacientů jiného původu, současné podávání simvastatinu s lipidy modifikujícími dávkami (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) se u asijských pacientů nedoporučuje.

Acipimox je strukturně příbuzný s niacinem. Ačkoliv acipimox nebyl studován, riziko toxických účinků na svaly může být podobné jako u niacinu.

Účinky na játra

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

Doporučuje se provádět jaterní testy před zahájením léčby a poté vždy, když je to z klinického hlediska třeba. Pacienti, u nichž se dávka zvýší na 80 mg, musí před zvýšením dávky, 3 měsíce po zvýšení dávky na 80 mg a následně periodicky (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby podstoupit dodatečné vyšetření. Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin sérových transamináz; u těchto pacientů je nutné vyšetření urychleně zopakovat a poté častěji kontrolovat. Jestliže hladiny transamináz vykazují progresi, zvláště pokud se zvýší na $3 \times$ ULN a přetrvávají, musí se simvastatin vysadit. Mějte na paměti, že ALT může pocházet ze svalů, a proto její zvýšení spolu s kreatinkinázu může ukazovat na myopatii (viz výše „Myopatie/rhabdomyolýza“). Po uvedení na trh byly hlášeny případy fatálního a nefatálního selhání jater u pacientů užívajících statiny, včetně simvastatinu. Pokud se v průběhu léčby simvastatinem objeví závažné poškození jater s klinickými symptomy a/nebo hyperbilirubinemie nebo žloutenka, okamžitě přerušete léčbu. Pokud není nalezena jiná etiologie, neobnovujte léčbu simvastatinem.

Přípravek by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří konzumují značná množství alkoholu.

Stejně jako v případě ostatních hypolipidemických přípravků bylo po terapii simvastatinem hlášeno středně závažné ($< 3 \times$ ULN) zvýšení hladin sérových transamináz. Tyto změny se objevily brzy po zahájení terapie simvastatinem, byly často přechodného rázu, nebyly doprovázeny žádnými symptomy a léčbu nebylo nutno přerušit.

Diabetes mellitus

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

Intersticiální plicní nemoc

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

Pediatrická populace (10 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost simvastatinu u pacientů ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena v kontrolované klinické studii na dospívajících chlapcích Tannerova stupně II a vyššího a na dívkách, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci. Pacienti léčení simvastatinem měli profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu pacientů léčených

placebem. Dávky vyšší než 40 mg nebyly u této populace studovány. V této omezené kontrolované studii nebyl u dospívajících chlapců a dívek zjištěn žádný detekovatelný účinek na růst nebo pohlavní zrání, ani žádný účinek na délku menstruačního cyklu u dívek (viz body 4.2, 4.8 a 5.1.) Dospívající dívky léčené simvastatinem je nutno poučit o vhodných antikoncepčních metodách (viz body 4.3 a 4.6). U pacientů ve věku < 18 let nebyla bezpečnost a účinnost studována u doby léčení > 48 týdnů, přičemž dlouhodobé účinky na tělesné, duševní a pohlavní zrání nejsou známy. Simvastatin nebyl studován u pacientů mladších 10 let, ani u prepubertálních dětí a dívek před první menstruací.

Přípravek Corsim obsahuje monohydrát laktosy.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemiky, která mohou při samostatném podávání vyvolat myopatii

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

Farmakokinetické interakce

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

Lékové interakce související se zvýšeným rizikem myopatie/rhabdomyolýzy

Interagující látky	Preskripční doporučení
<i>Silné inhibitory CYP3A4, např.:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Cyklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindikováno se simvastatinem.
Další fibráty (kromě fenofibrátu)	Nepřekračovat dávku 10 mg simvastatinu denně.
Niacin (kyselina nikotinová) (≥ 1 g/den)	Nedoporučuje se podávat společně se simvastatinem u asijských pacientů.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir	Nepřekračovat dávku 20 mg simvastatinu denně.

Grazoprevir	
Lomitapid	Nepřekračovat dávku 40 mg simvastatinu denně u pacientů s HoFH.
Kyselina fusidová	Nedoporučuje se podávat společně se simvastatinem.
Grapefruitová šťáva	Vyvarovat se požití grapefruitové šťávy během užívání simvastatinu.

Účinky jiných léčiv na simvastatin

Interakce zahrnující inhibitory CYP3A4

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

Kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat, stejně jako s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3). Pokud je léčba silnými inhibitory CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) nevyhnutelná, je nutno během léčby terapii simvastatinem vysadit (a zvážit podávání jiného statinu). Při kombinování simvastatinu s některými méně účinnými inhibitory CYP3A4, flukonazolem, verapamilem nebo diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4), je nutno postupovat opatrně.

Flukonazol

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

Cyklosporin

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy je při současném podávání cyklosporinu se simvastatinem zvýšeno; proto je podávání s cyklosporinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Přestože mechanismus není zcela prozkoumán, bylo prokázáno, že cyklosporin zvyšuje hodnoty AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Ke zvýšení hodnoty AUC kyseliny simvastatinové dochází nejspíše částečně v důsledku inhibice CYP3A4 a/nebo OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje hodnotu AUC kyseliny simvastatinové 1,9násobně, nejspíše v důsledku inhibice glukuronidační dráhy a/nebo OATP1B1 (viz body 4.3 a 4.4). Současné podávání s gemfibrozilem je kontraindikováno.

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy 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 rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba přípravkem Corsim. Viz také bod 4.4.

Amiodaron

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je při současném podávání amiodaronu se simvastatinem zvýšeno (viz bod 4.4). V klinické studii byla myopatie popsána u 6 % pacientů se simvastatinem v dávce 80 mg

spolu s amiodaronem. Proto dávka simvastatinu nesmí u pacientů léčených současně amiodaronem překročit 20 mg denně.

Blokátory vápníkového kanálu

- Verapamil

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

- Diltiazem

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

- Amlodipin

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

Lomitapid

Při současném podávání simvastatinu s lomitapidem může být riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvýšeno (viz body 4.3 a 4.4.). Proto u pacientů s HoFH, kteří užívají současně lomitapid, nesmí dávka simvastatinu překročit 40 mg denně.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Pacienti užívající spolu se simvastatinem, zejména ve vyšších dávkách, další léky označované jako středně silné inhibitory CYP3A4, mohou být rizikem myopatie ohroženi více (viz bod 4.4.).

Inhibitory transportního proteinu OATP1B1

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

Inhibitory BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)

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

Niacin (kyselina nikotinová)

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

Grapefruitová šťáva

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

Kolchicin

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

Rifampicin

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

Tikagrelor

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

Účinky simvastatinu na farmakokinetiku jiných léčiv

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

Perorální antikoagulancia

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Corsim je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Byly přijata ojedinělá hlášení vrozených anomálií po nitroděložní expozici inhibitorům reduktázy HMG-CoA. Nicméně v analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství, u nichž došlo v prvním trimestru k expozici simvastatinu nebo jinému velmi podobnému inhibitoru reduktázy HMG-CoA, byla incidence vrozených anomálií srovnatelná s hodnotou zjištěnou ve všeobecné populaci. Tento počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostatečný k vyloučení 2,5násobného nebo většího nárůstu vrozených anomálií vůči základní hodnotě incidence.

I když nejsou k dispozici důkazy o tom, že by se incidence vrozených anomálií u potomků pacientů užívajících simvastatin nebo jiný velmi podobný inhibitor reduktázy HMG-CoA lišila od hodnoty pozorované ve všeobecné populaci, může léčba matky simvastatinem snížit koncentrace mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu, u plodu. Ateroskleróza je chronický proces a pouhé vysazení hypolipidemik během těhotenství by nemělo mít velký dopad na dlouhodobé riziko v souvislosti s primární hypercholesterolemií. Z těchto důvodů se Corsim nesmí podávat těhotným

ženám, ženám, které se snaží otěhotnět nebo u nichž lze těhotenství předpokládat. Léčbu simvastatinem je nutno po dobu těhotenství nebo do vyloučení těhotenství přerušit (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Četnosti nežádoucích účinků jsou řazeny následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), 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), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: anemie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaxe.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: nespavost.

Není známo: deprese.

Poruchy nervového systému

Vzácné: bolest hlavy, parestezie, závrat, periferní neuropatie.

Velmi vzácné: poruchy paměti.

Poruchy oka

Vzácné: rozmazané vidění, postižení zraku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: intersticiální plicní nemoc (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida/žloutenka.

Velmi vzácné: fatální a nefatální jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: vyrážka, pruritus, alopecie.

Velmi vzácné: lichenoidní lékový výsev

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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

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

Velmi vzácné: ruptura svalu

Není známo: tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (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 slabost 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

Není známo: erektilní dysfunkce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: astenie.

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

Vyšetření

Vzácné: zvýšení sérových transamináz (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, gamaglutamyltranspeptidáza) (viz bod 4.4 „Účinky na játra“), zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení hodnot kreatinkinázy v séru (viz bod 4.4).

U statinů, včetně simvastatinu, bylo hlášeno zvýšení HbA1c a glykemie nalačno.

Po uvedení na trh byla vzácně hlášena porucha kognitivních funkcí (např. ztráta paměti, zapomnětlivost, amnézie, poruchy paměti, zmatenost) spojená s užíváním statinů, včetně simvastatinu. Hlášení nejsou obvykle závažná a jsou reverzibilní po vysazení statinu, s proměnlivou dobou nástupu symptomů (1 den až roky) a vymizení symptomů (v průměru 3 týdny).

U některých statinů byly hlášeny 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).

Děti a dospívající (10 až 17 let věku)

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: 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. Pro případ předávkování není k dispozici žádná konkrétní léčba. V takovém případě je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy; ATC kód: C10AA01.

Mechanismus účinku

Po perorálním podání je simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzován v játrech na příslušnou formu aktivní beta-hydroxykyseliny, která účinně inhibuje HMG-CoA reduktázu (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázu). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo se, že simvastatin snižuje normální i zvýšené hladiny LDL-C. LDL se tvoří z lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL) a k jeho katabolismu dochází převážně prostřednictvím LDL receptorů s vysokou afinitou. Mechanismus snižování hladin LDL simvastatinem může zahrnovat jak snižování hladin VLDL cholesterolu (VLDL-C), tak i indukci receptoru LDL s výsledným snížením produkce a zvýšeným katabolismem LDL-C. Během léčby simvastatinem dochází i k podstatnému snížení hladin apolipoproteinu B. Kromě toho simvastatin mírně zvyšuje hladiny HDL-C a snižuje plazmatické hladiny triglyceridů (TG). V důsledku těchto změn dochází ke snížení poměrů celkový-C/HDL-C a LDL-C/HDL-C.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vysoké riziko ischemické choroby srdeční (ICHS) nebo stávající ischemická choroba srdeční

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

Léčba simvastatinem v dávce 40 mg/den ve srovnání s placebem významně snížila riziko mortality ze všech příčin (1 328 [12,9 %] u pacientů léčených simvastatinem versus 1 507 [14,7 %] u pacientů s placebem; $p = 0,0003$), a to v důsledku 18% snížení koronární smrti (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; snížení absolutního rizika o 1,2 %). Pokles výskytu smrti z nevasculárních příčin nedosáhl statistické významnosti. Simvastatin také snížil riziko závažných koronárních příhod (souhrnný hodnocený parametr nefatálního IM nebo smrti v důsledku ICHS) o 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin snížil potřebu koronární revaskularizace (včetně koronárního bypassu nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiky) a periferních a jiných nekoronárních revaskularizačních výkonů o 30 % ($p < 0,0001$) a 16 % ($p = 0,006$) (v uvedeném pořadí). Simvastatin snížil riziko cévních mozkových příhod o 25 % ($p < 0,0001$), tento výsledek lze připisat 30% snížení výskytu ischemických cévních mozkových příhod ($p < 0,0001$). Navíc v podskupině pacientů s diabetem simvastatin snížil riziko rozvoje makrovaskulárních komplikací včetně periferních revaskularizačních procedur (operace nebo angioplastika), amputací dolních končetin nebo vředů na dolních končetinách o 21 % ($p = 0,0293$). Úměrné snížení výskytu příhod bylo v každé podskupině pacientů podobné, včetně podskupiny bez jedinců s ischemickou chorobou srdeční, ale s postižením cerebrovaskulárních nebo periferních tepen, mužů i žen, a to jedinců ve věku pod i nad 70 let při vstupu do studie, s hypertenzí nebo bez ní, a hlavně jedinců se vstupní koncentrací LDL cholesterolu pod 3,0 mmol/l.

Ve studii Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) byl hodnocen účinek léčby simvastatinem na celkovou mortalitu u 4 444 pacientů s ICHS a výchozí hodnotou celkového cholesterolu 212 až 309 mg/dl (5,5 až 8,0 mmol/l). V této multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii byli nemocní s anginou pectoris nebo prodělaným infarktem myokardu (IM) léčení dietou, standardní péčí a buď simvastatinem v dávce 20 až 40 mg/den ($n = 2 221$), nebo placebem ($n = 2 223$) s mediánem trvání 5,4 roky. Simvastatin snížil riziko smrti o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko smrti pro ICHS se snížilo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %).

Simvastatin rovněž snižoval riziko velké koronární příhody (smrt v důsledku ischemické choroby srdeční plus v nemocnici ověřený a tichý nefatální infarkt myokardu) o 34 %. Dále simvastatin významně snižoval riziko fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod (cévní mozková příhoda a tranzitorní ischemická ataka) o 28 %. U nekarđiovaskulární mortality nebyl mezi skupinami žádný statisticky významný rozdíl.

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

Primární hypercholesterolemie a kombinovaná hyperlipidemie

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

Pediatriká populace (10 až 17 let)

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

20 mg druhých 8 týdnů a následně 40 mg. Ve 24týdenním prodloužení studie si pokračování v léčbě zvolilo 144 pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg simvastatinu nebo placebo.

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

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

Bezpečnost a účinnost dávek nad 40 mg denně nebyly u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií studovány. Dlouhodobá účinnost léčby simvastatinem v dětství na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla zjišťována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatin je inaktivní lakton, který se *in vivo* snadno hydrolyzuje na odpovídající beta-hydroxykyselinu, účinný inhibitor HMG-CoA reduktázy. K hydrolyze dochází hlavně v játrech, tempo hydrolyzy v lidské plazmě je velmi pomalé.

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

Absorpce

U lidí se simvastatin dobře vstřebává a prochází rozsáhlou biotransformací v játrech při prvním průchodu. Metabolismus v játrech závisí na průtoku krve játry. Játra jsou primárním místem účinku aktivní formy. Dostupnost beta-hydroxykyseliny v systémovém oběhu po perorální dávce simvastatinu dosáhla méně než 5 % dávky. Maximální plazmatické koncentrace aktivních inhibitorů je dosaženo přibližně 1 až 2 hodiny po podání simvastatinu. Souběžný příjem jídla vstřebávání neovlivňuje.

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

Distribuce

Vazba simvastatinu a jeho aktivního metabolitu na bílkoviny je více než 95 %.

Eliminace

Simvastatin je substrátem CYP 3A4 (viz body 4.3 a 4.5). Hlavními metabolity simvastatinu v lidské plazmě jsou beta-hydroxykyselina a čtyři další aktivní metabolity. Po perorální dávce radioaktivního simvastatinu podané člověku se do 96 hodin 13 % radioaktivity vyloučilo močí a 60 % stolicí. Množství zachycené ve stolici představuje ekvivalent vstřebeného léku vyloučeného do žluči i nevstřebený lék. Po intravenózní injekci beta-hydroxykyselinového metabolitu je poločas 1,9 hodin. V moči se vyloučilo ve formě inhibitorů průměrně pouze 0,3 % i.v. dávky.

Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1.

Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP.

Zvláštní populace

Polymorfismus SLCO1B1

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě klasických studií farmakodynamiky, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a kancerogenity u zvířat bylo zjištěno, že u pacientů se nepředpokládají jiná rizika, než jaká lze očekávat na základě farmakologických mechanismů. Při maximálně tolerovaných dávkách u potkana a králíka nevedlo podávání simvastatinu k malformacím plodu, neměl žádný vliv na plodnost, ani na reprodukční funkci a neonatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza
předbobtnalý kukuřičný škrob
butylhydroxyanisol (E320)
kyselina askorbová
kyselina citronová
koloidní bezvodý oxid křemičitý
mastek
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelosa 2910/6 a 2910/15
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
triethyl-citrát
oxid titaničitý (E171)
mastek
povidon 40

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Corsim 10 mg potahované tablety: 31/228/06-C

Corsim 20 mg potahované tablety: 31/229/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 6. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 3. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 3. 2020