

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CORALIP 10 mg, potahované tablety

CORALIP 20 mg, potahované tablety

CORALIP 40 mg, potahované tablety

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg, 20 mg nebo 40 mg simvastatinum.

Pomocné látky:

CORALIP 10 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 74,5 mg laktosy

CORALIP 20 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 149 mg laktosy

CORALIP 40 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 298 mg laktosy

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované

tablety.

10 mg: Bílé, potahované podlouhlé, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a označením „10“

na jedné straně a „SVT“ na druhé straně

20 mg: Bílé, potahované podlouhlé, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a označením „20“

na jedné straně a „SVT“ na druhé straně

40 mg: Bílé, potahované podlouhlé, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a označením „40“

na jedné straně a „SVT“ na druhé straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolémie: Léčba primární hypercholesterolémie nebo smíšené dyslipidémie jako přídatný prostředek k dietě v případech nedostatečné odpovědi na dietu a další formy nefarmakologických opatření (např. na fyzickou aktivitu a redukci tělesné hmotnosti).

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění: Snížení mortality a morbidit na kardiovaskulární onemocnění u pacientů s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetes mellitus, kteří mají normální nebo zvýšené hladiny cholesterolu jako přídatný prostředek ke snížení jiných rizikových faktorů a k další kardioprotektivní léčbě (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávka simvastatinu se pohybuje od 5 do 80 mg denně a podává se jednou denně večer perorálně. V případě potřeby lze dávku upravovat v intervalech minimálně 4 týdnů až na maximální dávku 80 mg denně podávanou v jedné dávce večer. Dávka 80 mg se doporučuje pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolémií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací.

Hypercholesterolémie:

Pacient by měl dodržovat standardní dietu snižující cholesterol a v této dietě by měl pokračovat i v průběhu léčby simvastatinem. Obvyklá úvodní dávka je 10 až 20 mg denně, která se podává jednou denně večer. U pacientů, u nichž je nutno snížit hladiny LDL-cholesterolu více (o více než 45 %), lze léčbu zahájit dávkou 20 až 40 mg denně

podávanou v jedné dávce večer. V případě potřeby lze dávku upravovat podle pokynů uvedených výše.

Homozygotní familiární hypercholesterolémie:

Na základě výsledků kontrolované klinické studie je doporučena dávka simvastatinu 40 mg denně podávaná v jedné dávce večer nebo 80 mg denně podávaná ve třech dílčích dávkách 20 mg, 20 mg a 40 mg večer. Simvastatin je nutno užívat jako přídatný způsob léčby k jiným formám léčby (např. aferéza LDL) u výše uvedeného typu pacientů nebo v případech, kdy nejsou tyto formy léčby k dispozici.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění:

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

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

U pacientů užívajících cyklosporin, gemfibrozil, jiné fibráty (s výjimkou fenofibrátu) nebo hypolipidemické dávky niacinu (≥ 1 g denně) současně se simvastatinem nesmí dávka simvastatinu přesáhnout 10 mg denně. U pacientů užívajících amiodaron nebo verapamil současně se simvastatinem nesmí dávka simvastatinu přesáhnout 20 mg denně (viz body 4.4 a 4.5.).

Insuficience ledvin: U pacientů se středně těžkou renální insuficiencí není úprava dávky nezbytná. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) je nutno podávání dávek nad 10 mg denně pečlivě zvážit a je-li to nutné, musí se podávat opatrně.

Starší pacienti:

Úprava dávky není nutná.

Děti a dospívající (mladší než 18 let): Účinnost a bezpečnost používání simvastatinu u dětí nebyla prokázána. Proto nelze doporučit používání simvastatinu v pediatrii.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na simvastatin nebo na jakoukoli z pomocných látek
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorů proteázy HIV, erytromycinu, klaritromycinu, telitromycinu a nefazodonu) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Myopatie/Rhabdomyolýza

Simvastatin, stejně jako další inhibitory HMG-CoA reductázy občas způsobuje myopatii, která se projevuje jako svalová bolest, citlivost nebo slabost spolu s hladinami kreatinkinázy zvýšenými desetinásobně nad horní hranici normálu (ULN- upper limit of normal). Myopatie se občas projeví ve formě rhabdomyolýzy s akutním selháním ledvin nebo bez něj na podkladě myoglobinurie a velmi vzácně došlo i k úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje se zvyšováním hladiny inhibitorů HMG-CoA reductázy v plasmě.

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy závisí na velikosti dávky. V klinických studiích, ve kterých byli pacienti pečlivě monitorováni a v nichž bylo vyloučeno podávání některých léků se známou interakcí, došlo k výskytu myopatie/rhabdomyolýzy přibližně v 0,03 % případů při dávce 20 mg, v 0,08 % případů při dávce 40 mg a v 0,4 % případů při dávce 80 mg.

Měření kreatin kinázy

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

Před zahájením léčby

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

Zvýšenou opatrnost je nutno zachovávat u pacientů, u nichž se vyskytují faktory, zvyšující riziko rhabdomyolýzy. Aby byla k dispozici referenční hodnota, je třeba zjistit hodnotu CK před zahájením léčby v těchto případech:

- stáří (věk nad 70 let)
- poškození ledvin
- nekontrolovaný hypothyroidismus
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových nemocí
- anamnéza toxického poškození svalů při léčbě statiny nebo fibráty
- nadměrné požívání alkoholu.

V těchto případech je třeba zvážit, zda možný prospěch z léčby převažuje nad možnými riziky a je vhodné pacienty klinicky monitorovat. V případě anamnézy toxického poškození svalů při léčbě fibráty nebo statiny lze velmi opatrně zahájit léčbu jiným lékem stejné skupiny. Pokud jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšeny (přes pětinasobek ULN), neměla by se léčba zahájit.

V průběhu léčby

Pokud se v průběhu léčby statinem u pacienta vyskytne svalová bolest, slabost nebo křeče, je nutno změřit hladinu CK. Pokud se zjistí významné zvýšení této hladiny (přes pětinasobek ULN), aniž došlo k těžké fyzické námaze, je nutno léčbu ukončit. Pokud jsou svalové příznaky závažné a působí každodenní obtíže, je nutno zvážit přerušování léčby i v případě, že hladiny CK jsou nižší než pětinasobek ULN. V případě jakéhokoli podezření na myopatii by se měla léčba přerušit.

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

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

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

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se významně zvyšuje při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itrakonazolu, ketokonazolu, erytromycinu, klaritromycinu, telitromycinu, inhibitorů proteázy HIV a nefazodonu) a také gemfibrozilu a cyklosporinu (viz bod 4.2).

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se rovněž zvyšuje při současném podávání jiných fibrátů nebo dávek niacinu s hypolipidemickými účinky (≥ 1 g denně) či amiodaronu nebo verapamilu s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). K mírnému zvýšení rizika dochází také při současném podávání diltiazemu se simvastatinem v dávce 80 mg.

Současné podávání simvastatinu s intrakonazolem, ketokonazolem, inhibitory HIV-proteázy, erytromycinem, klaritromycinem, telitromycinem nebo nefazodonem je kontraindikováno s ohledem na inhibici CYP3A4 (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba

itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycinem, klaritromycinem nebo telitromycinem nevyhnutelná, je nutné v této době přerušit léčbu simvastatinem. Při kombinované léčbě simvastatinem spolu s jinými slabšími inhibitory CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.5) je třeba zachovávat opatrnost. V průběhu léčby simvastatinem se nemá podávat grapefruitová šťáva.

Dávka simvastatinu by u pacientů současně léčených cyklosporinem, gemfibrozilem nebo dávkami niacinu s hypolipidemickými účinky (≥ 1 g denně) neměla přesáhnout 10 mg denně. Pokud léčebný přínos kombinované terapie s gemfibrozilem s velkou pravděpodobností nepřeváží zvýšené riziko, není vhodné používat tuto kombinaci. Při kombinované léčbě simvastatinem v dávce 10 mg denně spolu s jinými fibráty (s výjimkou fenofibrátu), niacinem nebo cyklosporinem je třeba pečlivě zvážit léčebný přínos dané kombinace ve srovnání s možnými riziky (viz body 4.2 a 4.5).

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

Pokud léčebný přínos kombinované terapie simvastatinem v dávce vyšší než 20 mg spolu s amiodaronem nebo verapamilem s velkou pravděpodobností nepřeváží zvýšené riziko myopatie, není vhodné používat tyto kombinace (viz body 4.2 a 4.5).

Účinky na játra: V klinických studiích bylo u několika dospělých pacientů, jimž byl podáván simvastatin, pozorováno výrazné přetrvávající zvýšení (na více než trojnásobek ULN) sérových transamináz. Po přerušení nebo ukončení léčby tímto lékem u těchto jedinců obvykle hladiny transamináz zvolna klesaly na úroveň před léčbou.

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

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

Stejně jako v případě ostatních hypolipidemik, bylo po léčbě simvastatinem hlášeno středně závažné (méně než na trojnásobek ULN) zvýšení hladin sérových transamináz. Tyto změny se objevily brzy po zahájení léčby simvastatinem, byly často přechodného rázu, nebyly doprovázeny žádnými příznaky a léčbu nebylo nutno přerušit.

Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou snášenlivosti galaktózy - deficiencí Lapp laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nemohou tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

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

Riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy, se zvyšuje při současném podávání fibrátů a niacinu (kyseliny nikotinové) (≥ 1 g denně). Dochází také k farmakokinetické interakci s gemfibrozilem (viz dále *Farmakokinetické interakce* a v bodech 4.2 a 4.4), s následným zvýšením plasmatické koncentrace simvastatinu. Neexistuje žádný důkaz, že při současném podávání simvastatinu a fenofibrátu přesahuje riziko myopatie součet rizik při podání jednotlivých léků. U jiných fibrátů nejsou k dispozici dostatečné údaje o farmakovigilanci a o farmakokinetice.

Farmakokinetické interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na simvastatin

Interakce, kterých se účastní CYP3A4

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4. Silné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvýšením plasmatických koncentrací inhibitorů HMG-CoA reduktázy v průběhu léčby simvastatinem. Mezi tyto inhibitory patří itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, inhibitory HIV-proteázy a nefazodon. Současné podávání itraconazolu vyvolalo více než desetinásobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové (aktivnímu metabolitu beta-hydroxykyseliny). Telitromycin vyvolal jedenáctinásobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Současné podávání simvastatinu s itraconazolem, ketokonazolem, inhibitory HIV-proteázy, erytromycinem, klaritromycinem, telitromycinem a nefazodonem je proto kontraindikováno. Pokud neexistuje žádná jiná možnost, než léčba itraconazolem, ketokonazolem, erytromycinem, klaritromycinem nebo telitromycinem, je nutné v této době přerušit léčbu simvastatinem. Při kombinované léčbě simvastatinem spolu s některými jinými slabšími inhibitory CYP3A4 cyklosporinem, verapamilem a diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4) je třeba zachovávat opatrnost.

Cyklosporin

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy se při současném podávání cyklosporinu zvyšuje, zejména při vyšších dávkách simvastatinu (viz body 4.2 a 4.4).

Proto by při současném podávání cyklosporinu neměly dávky simvastatinu přesáhnout 10 mg denně. Ačkoli mechanismus této interakce není plně objasněn, zvyšuje cyklosporin AUC kyseliny simvastatinové, zčásti pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4.

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatinové 1,9-násobně, možná v důsledku inhibice glukuronidové cesty biotransformace (viz body 4.2 a 4.4).

Amiodaron a verapamil

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání amiodaronu nebo verapamilu spolu s vyššími dávkami simvastatinu (viz bod 4.4).

V probíhající klinické studii byla myopatie hlášena u 6 % pacientů, léčených simvastatinem v dávce 80 mg a amiodaronem.

Analýza klinických studií ukázala přibližně 1% výskyt myopatie u pacientů léčených simvastatinem v dávce 40 mg nebo 80 mg spolu s verapamilem. Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání simvastatinu s verapamilem k 2,3-násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, zčásti pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Proto by při současném podávání amiodaronu nebo verapamilu neměly dávky simvastatinu přesáhnout 20 mg denně, pokud léčebný přínos s velkou pravděpodobností nepřeváží zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

Diltiazem

Analýza dostupných klinických studií ukázala přibližně 1 % výskyt myopatie u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg a diltiazemem. Riziko myopatie u pacientů léčených simvastatinem v dávce 40 mg není zvýšeno při současném podávání diltiazemu (viz bod 4.4).

Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání s diltiazemem k 2,7-násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Proto by při současném podávání diltiazemu neměly dávky simvastatinu přesáhnout 40 mg denně, pokud léčebný přínos s velkou pravděpodobností nepřeváží zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Současný příjem velkého množství grapefruitové šťávy (přes 1 litr denně) a simvastatinu vedlo k 7-násobnému zvýšení expozice kyselinou simvastatinovou. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy ráno a

simvastatinu večer vedlo k 1,9-násobnému zvýšení. Proto je třeba zamezit podávání grapefruitové šťávy u pacientů léčených simvastatinem.

Perorální antikoagulancia

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

Účinek simvastatinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Simvastatin je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

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

Ačkoli neexistují důkazy, že výskyt vrozených anomálií u dětí pacientek užívajících simvastatin nebo jiný strukturálně podobný inhibitor HMG-CoA reduktázy se liší od výskytu v normální populaci, může podávání simvastatinu těhotné ženě snižovat u plodu hladiny mevalonátu, který je prekursorem při biosyntéze cholesterolu.

Ateroskleróza je chronický proces a pouhé přerušení léčby hypolipidemiky během těhotenství by nemělo mít velký vliv na dlouhodobá rizika spojená s primární hypercholesterolémií. Simvastatin by proto neměly užívat těhotné ženy ani ženy, které chtějí otěhotnět či u nichž existuje podezření na těhotenství. Léčbu simvastatinem je třeba přerušit po dobu těhotenství či dokud se u ženy těhotenství nevyloučí. (viz bod 4.3.)

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Simvastatin nemá žádné nebo jen zanedbatelné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Při řízení a obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že po uvedení simvastatinu na trh byly vzácně popsány závratě.

4.8. Nežádoucí účinky

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

Ve studii HPS (viz bod 5.1), které se účastnilo 20 536 pacientů léčených 40 mg simvastatinu denně (n = 10 269) nebo placebem (n = 10 267), byly bezpečnostní profily ve skupině léčené simvastatinem 40 mg a ve skupině léčené placebem srovnatelné po dobu 5 let. Vysazení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo v obou skupinách srovnatelné (u 4,8 % pacientů léčených simvastatinem 40 mg ve srovnání s 5,1 % pacientů ve skupině léčené placebem). Výskyt myopatie byl u pacientů léčených simvastatinem 40 mg nižší než 0,1 %. Ke zvýšení sérových transamináz (na více než trojnásobek ULN, což bylo potvrzeno opakovaným vyšetřením) došlo u 0,21 % (n = 21) pacientů léčených simvastatinem 40 mg ve srovnání s 0,09 % (n = 9) pacientů ve skupině léčené placebem.

Nežádoucí účinky jsou uspořádány v kategoriích podle četnosti výskytu, a to: velmi časté (>1/10), časté (>1/100 a <1/10), méně časté (>1/1000 a <1/100), vzácné (>1/10,000 a <1/1000) a velmi vzácné (<1/10,000).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: anémie

Poruchy nervového systému

Vzácné: bolest hlavy, parestézie, závrať, periferní neuropatie

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida / žloutenka

Poruchy kůže a podkoží

Vzácné: exantém, svědění, alopecie

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Vzácné: myopatie, rhabdomyolýza (viz bod 4.4), myalgie, svalové křeče

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Vzácné: asténie

Vzácně byl hlášen zřejmý syndrom přecitlivělosti, který se vyznačoval některými z následujících příznaků: angioedém, syndrom podobný lupusu, revmatická polymyalgie, dermatomyositida, vaskulitida, trombocytopenie, eosinofilie, zvýšení FW (ESR), artritida

a artralgie, kopřivka, fotosensitivita, horečka, zrudnutí, dušnost a nevolnost.

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Vzácné: zvýšení sérových transamináz (alaninaminotransferázy, aspartataminotransferázy, glutamyltranspeptidázy) (viz bod 4.4), zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení sérových hladin CK (viz bod 4.4).

4.9. Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy

ATC klasifikace: C10AA01

Po perorálním podání se simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzuje v játrech na příslušnou formu beta-hydroxykyseliny, která je silným inhibitorem HMG-CoA reduktázy (3 hydroxy - 3 metylglutaryl CoA reduktázy). Tento enzym katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Ukázalo se, že simvastatin snižuje jak normální, tak zvýšené hladiny LDL-C. LDL je vytvářen z lipoproteinu s velmi nízkou hustotou (very-low-density lipoprotein - VLDL) a je katabolizován především pomocí receptorů s vysokou afinitou k LDL. Mechanismus účinku simvastatinu na snížení LDL může zahrnovat jak snížení hladiny VLDL-cholesterolu (VLDL-C), tak indukci receptoru pro LDL, což vede ke snížení tvorby a zvýšení katabolismu LDL-C.

Během léčby simvastatinem rovněž dochází k významnému poklesu hladiny apolipoproteinu B. Simvastatin kromě toho mírně zvyšuje hladinu HDL-C a snižuje plasmatickou hladinu triglyceridů (TG). Výsledkem těchto změn je snížení poměru celkového C vůči HDL-C a LDL-C vůči HDL-C.

Vysoké riziko ischemické choroby srdeční nebo existence ischemické choroby srdeční

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

Léčba simvastatinem v dávce 40 mg denně významně snižovala riziko celkové mortality ve srovnání s placebem (1328 [12,9 %] u pacientů léčených simvastatinem oproti 1507 [14,7 %] u pacientů léčených placebem; $p = 0,0003$), v důsledku 18 % snížení mortality na srdeční onemocnění (587 [5,7 %] oproti 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolutní snížení rizika 1,2 %). Snížení nevaskulární mortality nebylo statisticky významné. Simvastatin také snížil riziko závažné koronární příhody (souhrnný výsledný ukazatel, skládající se z nefatálního IM a z úmrtí na ischemickou chorobu srdeční - ICHS) o 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin snížil také nutnost provedení koronárních revaskularizačních postupů (včetně koronárního arteriálního bypassu nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiky) o 30 % ($p < 0,0001$) a periferních nebo jiných nekoronárních revaskularizačních postupů o 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin rovněž snížil riziko mozkové

mrtvice o 25 % ($p < 0,0001$), což bylo přisuzováno snížení rizika ischemické příhody mozkové o 30 % ($p < 0,0001$). Navíc v podskupině pacientů s diabetem simvastatin snížil riziko makrovaskulárních komplikací včetně periferních revaskularizačních postupů (chirurgického zákroku nebo angioplastiky), amputací dolních končetin nebo ulcerací dolních končetin o 21 % ($p = 0,0293$). Snížení všech těchto příhod bylo podobné ve všech sledovaných podskupinách pacientů včetně skupin pacientů netrpících koronárním onemocněním, avšak trpících onemocněním cerebrovaskulárním nebo onemocněním periferních arterií, stejně jako ve skupině mužů a skupině žen, skupině pacientů při zahájení studie mladších než 70 let a skupině pacientů starších než 70 let, ve skupině pacientů s hypertenzí i bez ní a také ve skupině pacientů, kteří měli na začátku studie hladinu LDL cholesterolu nižší než 3,0 mmol/l.

Ve studii Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) byl hodnocen účinek léčby simvastatinem na celkovou mortalitu u 4 444 pacientů s ICHS a výchozí hodnotou celkového cholesterolu 212 až 309 mg/dl (5,5 až 8,0 mmol/l). V této multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii byli pacienti s anginou pectoris nebo prodělaným infarktem myokardu (IM) léčeni dietou, standardní péčí a buď simvastatinem v dávce 20 až 40 mg/den ($n = 2221$) nebo placebem ($n = 2223$) po průměrnou dobu 5,4 let. Simvastatin snížil riziko úmrtí o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko úmrtí na ICHS se snížilo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %). Simvastatin snížil i riziko závažné koronární příhody (úmrtí na ICHS plus v nemocnici ověřený a němý nefatální IM) o 34 %. Simvastatin dále významně snížil riziko fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod (cévní mozková příhoda plus tranzientní ischemická ataka) o 28 %. Mezi skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl v nekarđiovaskulární mortalitě.

Primární hypercholesterolemie a kombinovaná hyperlipidémie

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce:

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

Farmakokinetika jednorázových i opakovaných dávek ukázala, že se lék nekumuluje po aplikaci opakovaných dávek.

Distribuce:

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

Eliminace:

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

laktosa, předbobtnalý škrob, butylhydroxyanisol (E320), mikrokrystalická celulóza (E460i), magnesium-stearát (E572), hyprolóza (E463), hydroxypropylmethylcelulóza (E464), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr PVDC/PE/PVC/Al nebo Al/Al.
Velikost balení: 30, 60 a 90 potahovaných tablet.

6.6 Návod k použití přípravku a k zacházení s ním

Nejsou žádné zvláštní pokyny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Galex d.d. (do 31.10.2011)

Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Slovinsko

PharmaSwiss Česká republika, s.r.o. (od 1.11.2011)

Jankovcova 1569/2C
170 00 Praha 7
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

CORALIP 10 mg, potahované tablety : 31/361/06-C

CORALIP 20 mg, potahované tablety : 31/362/06-C

CORALIP 40 mg, potahované tablety : 31/363/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
13.9.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU
27.7.2011