

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

GENSI 10 mg  
GENSI 20 mg  
GENSI 40 mg

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Každá potahovaná tableta GENSI 10 mg obsahuje simvastatinum 10 mg.  
Každá potahovaná tableta GENSI 20 mg obsahuje simvastatinum 20 mg.  
Každá potahovaná tableta GENSI 40 mg obsahuje simvastatinum 40 mg.

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahované tablety.

Popis přípravku:

10 mg tablety: broskvově zbarvené, oválné, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a s označením „0“ nad a pod půlicí rýhou; druhá strana tablety je hladká. Půlicí rýha slouží k rozdělení tablety na dvě stejné poloviny.

20 mg tablety: oranžově zbarvené, oválné, bikonvexní, potahované tablety s označením „20“ na jedné straně tablety; druhá strana tablety je hladká.

40 mg tablety: červeně zbarvené, oválné, bikonvexní, potahované tablety s označením „40“ na jedné straně tablety; druhá strana tablety je hladká.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

##### Hypercholesterolemie

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

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie 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 diabetem 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**

Rozmezí dávky přípravku GENSI je 10-80 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. Dávka 80 mg se doporučuje pouze u nemocných s těžkou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací.

### Hypercholesterolemie

Pacient by měl být ve standardním dietním režimu, zaměřeného na snížení hladiny cholesterolu; tuto dietu musí pacient dodržovat po celou dobu léčby přípravkem GENSI. Obvyklá počáteční dávka je 10-20 mg/den podávaná jednorázově večer. U pacientů, u nichž je nutno dosáhnout většího snížení LDL-C (přes 45 %), lze začít s dávkou 20-40 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 dávka GENSI 40 mg/den večer nebo 80 mg/den ve třech dílčích dávkách 20 mg, 20 mg a 40 mg večer. GENSI je u výše uvedeného typu pacientů nutno užívat jako přídatný způsob léčby k jiným formám léčby (např. aferéza LDL) nebo v případech, kdy nejsou tyto formy léčby k dispozici.

### Kardiovaskulární prevence

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

### Současná terapie

GENSI 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 cyklosporin, danazol, gemfibrozil, jiné fibráty (kromě fenofibrátu) nebo hypolipidemické dávky ( $\geq 1$  g/den) niacinu současně s přípravkem GENSI, nesmí dávka přípravku GENSI překročit 10 mg/den. U pacientů užívajících současně s přípravkem GENSI amiodaron nebo verapamil nesmí dávka přípravku GENSI překročit 20 mg/den (viz bod 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.

### Použití u starších pacientů

Úprava dávky není nutná.

### Použití u dětí a dospívajících (10-17 let)

Pro děti a dospívající (chlapci od Tannerovy stupnice II a vyšší a dívky nejméně rok po první menarce – 10-17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvykle doporučovaná počáteční dávka 10 mg jednou denně podaná večer. Před zahájením léčby dětí a dospívajících simvastatinem má být nasazena standardní cholesterol snižující dieta; tato dieta má v průběhu léčby simvastatinem pokračovat.

Doporučené dávkové rozpětí je 10–40 mg denně; nejvyšší doporučená dávka je 40 mg denně. Dávkování má být individuálně přizpůsobeno podle doporučeného cíle léčby, tak jak je doporučeno pediatrickými směrnicemi pro léčbu (viz body 4.4 a 5.1). Upravení dávky má proběhnout v intervalu 4 týdnů nebo delším.

Zkušenosti s podáváním simvastatinu u prepubertálních dětí jsou omezené.

### 4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost vůči simvastatinu nebo některé z pomocných látek.
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, inhibitorů proteáz HIV, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu) (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

#### Myopatie/rhabdomyolýza

Simvastatin, stejně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, občas způsobuje myopatii projevující se ve formě bolesti, bolestivosti svalů nebo jejich slabosti, 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 riziko myopatie/rhabdomyolýzy závisí na dávce. V databázi klinických studií, ve kterých bylo léčeno 41 050 pacientů simvastatinem se 24 747 (přibližně 60%) léčenými nejméně 4 roky, byl výskyt myopatie přibližně 0,02%, 0,08% a 0,53% 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.

#### Stanovení kreatinkinázy

Hodnoty kreatinkinázy (CK) se nesmí stanovovat po náročném fyzickém zatížení ani v přítomnosti možné alternativní příčiny zvýšení hodnot CK, protože v takovém případě je interpretace hodnot obtížná. Pokud jsou výchozí hodnoty CK zvýšené (> 5x ULN), je nutno hodnoty po 5–7 dnech přeměřit a potvrdit tak výsledek.

#### 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 k rhabdomyolýze. Aby byla referenční hodnota CK stanovena, měla by být před začátkem léčby změřena v následujících případech:

- starší pacienti (> 70 let)
- omezení funkce ledvin
- nekontrovaný hypothyroidismus
- dědičné onemocnění svalů v osobní či rodinné anamnéze
- předchozí zkušenost se svalovou reakcí na statin nebo fibrát
- alkoholová závislost

V takových případech by měl být zvážěn poměr prospěchu z léčby k jeho riziku a doporučeno klinické sledování. Jestliže pacient měl již dříve zkušenost se svalovým onemocněním při užívání statinů či fibrátů nebo při léčbě jinými zástupci této skupiny, by měla být zvýšena opatrnost. Jestliže hodnota CK výrazně překračuje normální hodnotu ( $> 5x$  ULN), léčba by neměla být zahájena.

#### Během léčby

Jestliže se během léčby statinem objeví bolest, slabost nebo křeče svalů, musí být změřena hodnota CK. Jestliže se tato hodnota bez náročného fyzického zatížení výrazně zvýšila ( $> 5x$  ULN), léčba by měla být ukončena. Jestliže jsou svalové symptomy závažné a způsobují denní dyskomfort, i pokud je hodnota CK  $< 5x$  ULN, může být rozhodnuto o přerušení léčby. Jestliže je podezření na myopatii z jiných příčin, léčba by měla být přerušena.

Jestliže symptomy odezní a CK se vrátí k normálu, může se uvažovat o obnovení užívání statinu či zavedení léčby jiným statinem v nižší dávce a po ukončení klinického vyšetření.

Terapie simvastatinem může být dočasně přerušena na několik dnů před plánovaným chirurgickým zákrokem.

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

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje současným užíváním simvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou itraconazol, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory proteáz HIV, nefazodon), stejně jako gemfibrozil, cyklosporin a danazol (viz bod 4.2).

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je také zvýšené současným užíváním dalších fibrátů, hypolipidemickými dávkami ( $\geq 1$  g/den) niacinu nebo současným užíváním amiodaronu nebo verapamilu spolu s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). Riziko se mírně zvyšuje i v případech, kdy se diltiazem podává současně se simvastatinem v dávce 80 mg.

Proto pokud se týče inhibitorů CYP3A4 je současné užívání simvastatinu s itraconazolem, ketokonazolem, inhibitory proteáz HIV, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nezbytná, musí se po dobu léčby přerušit terapie simvastatinem. Navíc je nutná opatrnost při současném užívání simvastatinu s některými dalšími méně účinnými inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.5). Je nutno se vyvarovat současného užívání grepové šťávy a simvastatinu.

Dávka simvastatinu nesmí u pacientů užívajících současně cyklosporin, danazol, gemfibrozil nebo hypolipidemické dávky ( $\geq 1$  g/den) niacinu překročit 10 mg denně. Je nutno se vyvarovat kombinovaného užívání simvastatinu spolu s gemfibrozilem, pokud přínos nejspíše nepřeváží zvýšené riziko této lékové kombinace. Přínos kombinovaného použití simvastatinu v dávce 10 mg denně s jinými fibráty (kromě fenofibrátu), niacinem, cyklosporinem nebo danazolem je nutno důkladně zvážit ve světle možných rizik těchto kombinací (viz body 4.2 a 4.5).

Při předepisování fenofibrátu spolu se simvastatinem je nutná opatrnost, protože oba přípravky mohou při samostatném podání vyvolávat myopatii.

Kombinovaného použití simvastatinu v dávkách vyšších než 20 mg denně spolu s amiodaronem nebo verapamilem je nutno se vyvarovat, pokud klinický přínos nepřeváží zvýšené riziko myopatie (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 ( $> 3x$  ULN = trojnásobek horní hranice normálu) sérových transamináz. Po přerušení nebo ukončení léčby simvastatinem hladiny transamináz u těchto jedinců obvykle zvolna klesaly na úroveň před léčbou.

Jaterní testy se doporučuje provádět před zahájením léčby a poté vždy, kdy je to z klinického hlediska třeba. Pacienti, u nichž se dávka zvýší na 80 mg, musí podstoupit dodatečné vyšetření před zvýšením dávky, 3 měsíce po zvýšení dávky na 80 mg a následně periodicky (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby. Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin sérových transamináz; u těchto pacientů je nutné vyšetření opakovat a častěji kontrolovat. Jestliže hladiny transamináz vykazují progresi, zvláště pokud se zvýší na  $3x$  ULN a přetrvávají, měl by se lék vysadit.

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 ( $< 3x$  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.

#### *Intersticiální plicní onemocnění*

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

#### Použití u dětí a dospívajících (10-17 let)

Bezpečnost a účinnost simvastatinu u nemocných s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věkové skupině 10-17 let byla hodnocena kontrolovanou klinickou studií u adolescentních chlapců od Tannerovy stupnice II a vyšší a dívek, které byly nejméně rok po první menarče. Nemocní léčení simvastatinem se obecně měli setkat se stejným spektrem nežádoucích projevů jako nemocní dostávající placebo. **Dávky vyšší než 40 mg nebyly u této skupiny nemocných hodnoceny.** V této limitované kontrolované studii nebyl u dospívajících chlapců a dívek pozorován žádný účinek na růst nebo pohlavní dospívání, případně účinek na trvání menstruačního cyklu u dívek (viz body 4.2, 4.8 a 5.1). Dospívající ženy mají být v průběhu léčby simvastatinem instruovány o vhodných způsobech kontracepce (viz body 4.3 a 4.6). U nemocných starších 18 let nebyla účinnost ani bezpečnost hodnocena pro léčbu přesahující období 48 týdnů a dlouhodobý účinek na tělesné, intelektuální a pohlavní dozrání není známý. Simvastatin u nemocných mladších 10 let ani prepubertálních dětí a ani dívek před menarče nebyl hodnocen.

#### Pomocná látka

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí nesmí tento lék užívat.

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

#### Farmakodynamické interakce

### *Interakce s hypolipidemiky, které mohou v případě samostatného podávání vyvolat myopatii*

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání fibrátů a niacinu (kyseliny nikotinové) (v dávce  $\geq 1$  g/den). K farmakokinetické interakci dochází navíc s gemfibrozilem, výsledkem jsou zvýšené plazmatické koncentrace simvastatinu (viz dále *Farmakokinetické interakce* a body 4.2 a 4.4). Pokud se simvastatin a gemfibrozil podávají současně, nejsou k dispozici důkazy o tom, že by riziko myopatie překračovalo souhrn jednotlivých rizik pro každý přípravek. Pro ostatní fibráty odpovídající údaje farmakovigilance a farmakokinetiky nejsou k dispozici.

### Farmakokinetické interakce

Předepsaná doporučení pro vzájemně reagující látky 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**

<b>Reagující látky</b>	<b>Předepsaná doporučení</b>
<i>Účinné inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory proteáz HIV Nefazodon	<b>Kontraindikováno podávání se simvastatinem</b>
Gemfibrozil	Vyvarovat se podávání, ale pokud je to nezbytné, nepřekročit dávku 10 mg simvastatinu denně
Cyklosporin Danazol Další fibráty (kromě fenofibrátu) Niacin ( $\geq 1$ g/den)	Nepřekročit dávku 10 mg simvastatinu denně
Amiodaron Verapamil	Nepřekročit dávku 20 mg simvastatinu denně
Diltiazem	Nepřekročit dávku 40 mg simvastatinu denně
Grepová šťáva	Vyvarovat se požití grepové šťávy během podávání simvastatinu

### Účinky jiných léčiv na simvastatin

#### *Interakce zahrnující CYP3A4*

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4. Účinné 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 itrakonazol, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory proteáz HIV a nefazodon. Současné podávání itrakonazolu vedlo k více než desetinásobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové (což je aktivní beta-hydroxykyselinový metabolit). Telithromycin vedl k 11násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Kombinace s itrakonazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, inhibitory proteáz HIV a nefazodonem jsou proto kontraindikovány. Pokud je léčba itrakonazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, je nutno během léčby terapii simvastatinem vysadit. Při kombinování simvastatinu s některými méně účinnými

inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4) je nutno postupovat opatrně.

#### *Cyklosporin*

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání cyklosporinu, zvláště ve spojení s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.4). U pacientů, kteří dostávají i cyklosporin proto nesmí dávka simvastatinu překročit 10 mg denně. I když mechanismus není plně objasněn, cyklosporin zvyšuje hodnotu AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Ke zvýšení hodnoty AUC kyseliny simvastatinové dochází částečně nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4.

#### *Danazol*

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je zvýšeno při současném podávání danazolu s vyššími dávkami simvastatinu (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil 1,9násobně zvyšuje hodnotu AUC kyseliny simvastatinové, nejspíše v důsledku inhibice glukuronidační dráhy (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Amiodaron a verapamil*

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy je zvýšeno při současném podávání amiodaronu nebo verapamilu při vyšších dávkách simvastatinu (viz bod 4.4). V probíhající klinické studii byla myopatie popsána u 6 % pacientů se simvastatinem v dávce 80 mg spolu s amiodaronem.

Analýza dostupných údajů z klinických studií prokázala přibližně 1% incidenci myopatie u pacientů, kteří dostávali simvastatin v dávce 40 mg nebo 80 mg a verapamil. Ve farmakokinetické studii současné podávání s verapamilem vedlo k 2,3násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. U pacientů s kombinovanou terapií s amiodaronem nebo verapamilem nesmí proto dávka simvastatinu překročit 20 mg denně, pokud klinický přínos nepřeváží zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

#### *Diltiazem*

Analýza dostupných údajů z klinických studií prokázala 1% incidenci myopatie u pacientů, kteří dostávali simvastatin v dávce 80 mg a diltiazem. Riziko myopatie u pacientů užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebylo současným podáváním diltiazemu zvýšené (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii současné podávání diltiazemu vedlo k 2,7násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. U pacientů s kombinovanou terapií diltiazemem proto nesmí dávka simvastatinu překročit 40 mg denně, pokud klinický přínos nepřeváží zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

#### *Grepová šťáva*

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

#### *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 20-40 mg/den mírně potencoval účinek kumarinových

antikoagulancií: protrombinový čas, uváděný jako mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio, INR), se zvýšil z výchozí hodnoty 1,7 na 1,8 a z 2,6 na 3,4 ve studiích s dobrovolníky resp. pacienty. Byly popsány velmi vzácné případy zvýšených hodnot INR. U pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia je nutno protrombinový čas stanovovat ještě před zahájením léčby simvastatinem a v časné fázi léčby dostatečně často na to, aby se vyloučila statisticky významná změna protrombinového času. Při zjištění stabilních hodnot 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 u pacientů, kteří antikoagulancia neužívali.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

GENSI je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Byly získány ojedinělé zprávy o vrozených anomáliích po nitroděložní expozici inhibitorům reduktázy HMG-CoA. V analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství, u nichž došlo v prvním trimestru k expozici přípravku s obsahem simvastatinu nebo jinému velmi podobnému inhibitoru reduktázy HMG-CoA, však 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 přípravkem GENSI snížit koncentrace mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu, u plodu. Ateroskleróza je chronický proces a pouhé vysazení hypolipidemik během těhotenství by mělo mít malý dopad na dlouhodobé riziko v souvislosti s primární hypercholesterolemií. Z těchto důvodů se GENSI nesmí podávat těhotným ženám, ženám, které se snaží otěhotnět nebo u nichž lze těhotenství předpokládat. Léčbu přípravkem GENSI je nutno po dobu těhotenství nebo do vyloučení těhotenství přerušit (viz bod 4.3).

##### Kojení

Není známo, zda jsou simvastatin nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mléka. Protože do lidského mléka se vylučuje mnoho látek a pro potenciální závažné nežádoucí reakce by ženy užívající GENSI neměly své děti kojit (viz bod 4.3).

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

Simvastatin nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla a 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**

Častost následujících nežádoucích účinků, které byly popsány během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh, se uvádí podle jejich výskytu ve velkých, dlouhodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích včetně studií HPS a 4S zahrnujících 20 536 (HPS) a 4 444 pacientů

(4S) (viz bod 5.1). V případě studie HPS byly zaznamenány pouze závažné příhody, jakož i 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 při placebo nebo stejný jako při placebo, a pokud byly kauzální příhody podobně spontánně hlášeny, 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 průměrnou dobu 5 let studie srovnatelné. Četnost vysazení v důsledku nežádoucích účinků byla srovnatelná (4,8 % u pacientů užívajících 40 mg simvastatinu ve srovnání s 5,1 % u pacientů užívajících placebo). Incidence myopatie u pacientů užívajících 40 mg simvastatinu byla < 0,1 %. Ke zvýšení transamináz (> 3x ULN potvrzené opakovaným vyšetřením) došlo u 0,21 % (n = 21) pacientů užívajících 40 mg simvastatinu ve srovnání s 0,09 % (n = 9) pacientů užívajících placebo.

#### Děti a dospívající (10-17 let)

V 48týdenní studii zahrnující děti a dospívající (chlapeci od Tannerovy stupnice II a vyšší a dívky nejméně rok po první menarche) věkové skupiny 10-17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 175) byl profil bezpečnosti a snášenlivosti obecně stejný ve skupině léčené simvastatinem jako ve skupině léčené placebem. Dlouhodobý účinek na tělesné, intelektuální a pohlavní dozrávání není známý. V současnosti nejsou po roce trvání léčby k dispozici žádné dostatečné údaje (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

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

Frekvence nežádoucích účinků je řazena následujícím způsobem: velmi časté (> 1/10), časté ( $\geq$  1/100, < 1/10), málo časté ( $\geq$  1/1 000, < 1/100), vzácné ( $\geq$  1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) včetně izolovaných zpráv.

#### Poruchy krve a lymfatického systému:

*Vzácné:* anemie

#### Poruchy nervového systému:

*Vzácné:* bolest hlavy, parestézie, závratě, periferní neuropatie

#### Poruchy gastrointestinálního traktu:

*Vzácné:* zácpa, bolesti břicha, flatulence, dyspepsie, průjem, nevolnost, zvracení, pankreatitida

#### Poruchy jater a žlučových cest:

*Vzácné:* hepatitida/žloutenka

#### Poruchy kůže a podkožních tkání:

*Vzácné:* vyrážka, pruritus, alopecie

#### Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

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

#### Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

*Vzácné:* astenie

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

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

*Vzácné:* zvýšení sérových transamináz (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, gamaglutamyltranspeptidáza) (viz bod 4.4 *Účinky na játra*), zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, zvýšení sérových koncentrací 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. 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

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

Ukázalo se, že simvastatin snižuje normální i zvýšené hladiny LDL-C. LDL se tvoří z lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL) a k jeho katabolizmu 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 receptorů LDL s výsledným snížením produkce a zvýšeným katabolizmem 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 TG. V důsledku těchto změn dochází ke snížení poměrů total-C/HDL-C a LDL-C/HDL-C.

Ve studii HPS (Heart Protection Study) byl účinek léčby simvastatinem hodnocen u 20 536 pacientů (ve věku 40-80 let), bez hyperlipidemie nebo s ní, a s ischemickou chorobou srdeční, jiným okluzivním tepenným postižením nebo s diabetem mellitus. V této studii bylo po průměrnou dobu 5 let 10 269 pacientů léčeno simvastatinem v dávce 40 mg/den a 10 267 nemocných dostávalo placebo. Při výchozím vyšetření 6 793 pacientů (33 %) vykázalo 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 významně snížila ve srovnání s placebem 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 koronárního úmrtí (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; snížení absolutního rizika o 1,2 %). Pokles výskytu úmrtí z nevasculárních příčin nedosáhl statistické významnosti. Simvastatin také snížil riziko závažných koronárních příhod (souhrnný hodnocený parametr nefatálního IM nebo úmrtí 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 mozkových příhod o 25 % ( $p < 0,0001$ ), tento výsledek lze připsat 30% snížení výskytu ischemických 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 částí končetin nebo vředů na dolních částech končetin 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.

V 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 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). V této multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii byli nemocní s anginou pectoris nebo prodělaným infarktem myokardu (IM) léčeni dietou, standardní péčí anebo simvastatinem 20-40 mg/den ( $n = 2 221$ ) případně placebem ( $n = 2 223$ ) po průměrnou dobu 5,4 let. Simvastatin snížil riziko úmrtí o 30 % (absolutní snížení rizika o 3,3 %). Riziko úmrtí pro ICHS se snížilo o 42 % (absolutní snížení rizika o 3,5 %).

Ve studiích srovnávajících účinnost a bezpečnost simvastatinu v dávkách 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg denně u pacientů s hypercholesterolemií bylo dosaženo průměrného snížení LDL-C o 30 %, 38 %, 41 % a 47 %. Ve studiích u pacientů s kombinovanou (smíšenou) hyperlipidemií, kteří dostávali simvastatin v dávkách 40 mg a 80 mg, bylo dosaženo průměrného snížení triglyceridů o 28 a 33 % (u placeba o 2 %). Průměrné zvýšení hodnot HDL-C dosáhlo 13 a 16 % (u placeba 3 %).

#### Klinické studie u dětí a dospívajících (10-17 let věku)

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii 175 nemocných (99 chlapců od Tannerovy stupnice II a vyšší a 76 dívek nejméně rok po první menarche) věkové skupiny 10-17 let (průměrný věk 14,1 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (heFH) bylo randomizováno do simvastatinové a placebové skupiny v trvání 24 týdnů (výchozí studie). Zařazení do studie vyžadovalo výchozí hodnotu LDL-C mezi 160 až 400 mg/dL a nejméně jednoho z rodičů s hodnotou LDL-C  $> 189$  mg/dL. Dávka simvastatinu (jednou denně podávaná večer) byla po dobu prvních 8 týdnů 10 mg, po dobu dalších 8 týdnů byla 20 mg a od té doby 40 mg. V 24 týdenním rozšíření dostávalo zvolených 144 nemocných pro pokračování léčby simvastatin v dávkách 40 mg nebo placebo.

Simvastatin významně snížil plazmatické hodnoty LDL-C, TG a Apo B. Výsledky z rozšíření na 48 týdnů byly srovnatelné s výsledky z výchozí studie. Po 24 týdnech léčby byla ve skupině dostávající simvastatin 40 mg průměrná dosažená hodnota LDL-C 124,9 mg/dL (rozpětí: 64,0-289,0 mg/dL) oproti skupině dostávající placebo kde byla průměrná hodnota LDL-C 207,8 mg/dL (rozpětí: 128,0-334,0 mg/dL).

Po 24 týdnech léčby simvastatinem (na dávkách zvyšujících se z 10, 20 až na 40 mg denně v 8týdenních intervalech), simvastatin snížil průměrnou hodnotu LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% zvýšení z výchozích hodnot); Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%) a průměrnou hodnotu TG o 7,9% (placebo: 3,2%) a zvýšil průměrnou hodnotu HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Dlouhodobá prospěšnost simvastatinu na kardiovaskulární systém u dětí s heFH není známa. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 40 mg denně nebyla u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií hodnocena. Dlouhodobá účinnost léčby simvastatinem v dětství na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla stanovena.

## **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 dostupné.

#### Vstřebávání

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 přeměny 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 1-2 hodiny po podání simvastatinu. Současný 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 %.

#### Vylučování

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

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

Na základě klasických studií farmakodynamiky, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a kancerogenity u zvířat bylo zjištěno, že u pacientů není nutné z hlediska farmakologických mechanismů předpokládat další rizika. Při maximálně tolerovaných dávkách u potkana a králíka nevedlo podávání simvastatinu k malformacím plodu, nemělo žádný vliv na plodnost, ani na reprodukční funkci a vývoj novorozenců.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý škrob, butylhydroxyanisol, kyselina askorbová, kyselina citronová, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, magnesium stearát, hypromelóza 2910/6, hypromelóza 2910/15, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), triethyl-citrát, oxid titaničitý, povidon 40.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30° C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

PVC/ PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

14, 28 nebo 98 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

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

GENERICON s.r.o., Anny Letenské 1108/15, 120 00 Praha 2, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

GENSI 10 mg: 31/693/08-C

GENSI 20 mg: 31/694/08-C

GENSI 40 mg: 31/695/08-C

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

17. 12. 2008

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15.9.2010