

Doporučení pro aktualizaci informací o přípravku

Informace o doporučeních výboru PRAC při hodnocení farmakovigilančních signálů za měsíc duben 2014 jsou dostupné na stránkách EMA:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500165809.pdf

Simvastatin – riziko myopatie a rabdomyolýzy spojené s vysokými dávkami

Léčivá látka	simvastatin
Datum publikování EMA	25.4.2014

Genetický polymorfismus SLCO1B1*5 zvyšuje riziko myopatie v důsledku zvýšených plazmatických hladin simvastatinu. SLCO1B1*5 se vyskytuje u 15-18 % Evropanů a byl identifikován asi u 45 % případů myopatie pozorovaných ve studii SEARCH a v 50-60 % případů myopatie pozorovaných v klinických studiích SEARCH a HPS. Skríníng na SLCO1B1*5 není v klinické praxi rutinně zaveden, ale může být prováděn v některých specializovaných centrech.

Vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, které je patrné u nosičů genu SLCO1B1, alely c.521T>C, je vhodné do SmPC přípravků obsahujících simvastatin doplnit informaci o této genetické subpopulaci jako rizikovém faktoru pro myopatii. A tam, kde je genotypizace k dispozici nebo je pacientův genotyp znám, je před předepsáním simvastatinu v dávce 80 mg vhodné, v rámci posouzení individuálních přínosů a rizik léčby, zdůraznit také důležitost zvážení vlivu genotypu SLCO1B1, a především přítomnosti alely C.

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s obsahem simvastatinu mají do dvou měsíců předložit žádosti o změnu registrací, tak aby zahrnuli tyto nové informace do souhrnů údajů o přípravcích (nové informace jsou podtrženy):

SmPC

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Snížení funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici simvastatinu a zvyšovat riziko myopatie a rabdomyolýzy. 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 léčeni 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 zváženo 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.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Eliminace

Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1.

Zvláštní populace

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 rabdomyolýzy (viz bod 4.4).