

ОДОБР...

ДАТА 11 - 6285 / 23. 11 2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА BY-20070084/

23. 11 2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simvastatin Teva 5 mg film-coated tablets / Симвастатин Тева 5 mg филмирани таблетки
Simvastatin Teva 10 mg film-coated tablets / Симвастатин Тева 10 mg филмирани таблетки
Simvastatin Teva 20 mg film-coated tablets / Симвастатин Тева 20 mg филмирани таблетки
Simvastatin Teva 40 mg film-coated tablets / Симвастатин Тева 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg симвастатин (*simvastatin*).
10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg симвастатин (*simvastatin*).
20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg симвастатин (*simvastatin*).
40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg симвастатин (*simvastatin*).

Помощни вещества

5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 76,63 mg лактоза монохидрат.
10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 71,64 mg лактоза монохидрат.
20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 142,86 mg лактоза монохидрат.
40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 285,76 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

5 mg: Жълто-кафява, изпъкнала филмирана таблетка, маркирана с "7152" от едната страна и с "93" от другата.
10 mg: Светло розова, изпъкнала филмирана таблетка, маркирана с "7153" от едната страна и с "93" от другата.
20 mg: С цвят на охра изпъкнала филмирана таблетка, маркирана с "7154" от едната страна и с "93" от другата.
40 mg: Червена, изпъкнала филмирана таблетка, маркирана с "7155" от едната страна и с "93" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

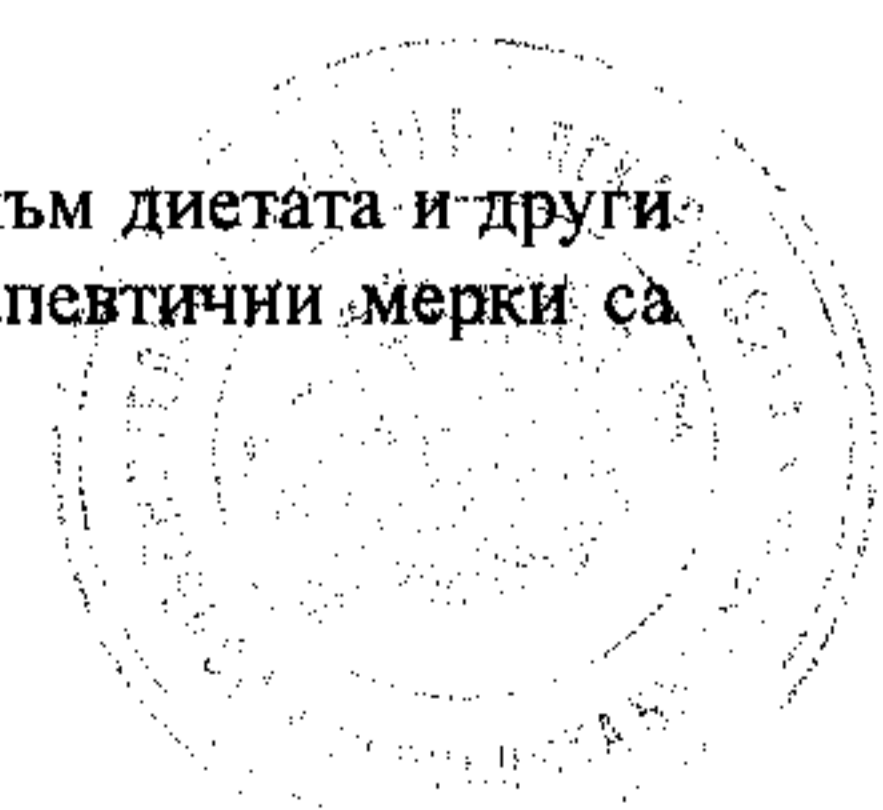
4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато лечението с диета и други не-фармакологични средства (напр. физически упражнения, намаляване на телесното тегло) са неефикасни.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата и други липидо-понижаващи средства (напр. LDL-афереза), или ако подобни терапевтични мерки са неподходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания



За намаляване на заболяемостта и смъртността от сърдечносъдови заболявания, при пациенти с манифестни атеросклеротични заболявания на сърдечно-съдовата система или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнително лечение за корекция на другите рискови фактори и останалата кардиопротективна терапия (вж. точка 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Дозовият интервал е между 5 и 80 mg дневно дадени перорално, като еднократна доза вечер. Ако е необходима корекция на дозата, тя трябва да се прави на интервали от не по-малко от 4 седмици, до максимална дневна доза от 80 mg, дадена еднократно, вечер. Дозата от 80 mg дневно се препоръчва единствено при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Пациентите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължи и по време на лечението със симвастатин. Обичайната начална доза е 10 или 20 mg дневно, дадени като еднократна доза, вечер. При пациентите, при които е необходимо сериозно понижаване на LDL-холестерола (повече от 45%), може да се започне с начална доза от 20–40 mg дневно, дадени като еднократна доза, вечер. Ако е необходимо адаптиране на дозата, то трябва да се провежда както е описано по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване, препоръчаната доза симвастатин е 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно, в три отделни дози от 20 mg, 20 mg и вечерна доза от 40 mg. При тези пациенти, симвастатин трябва да се използва като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (напр. LDL-афереза), или ако такова лечение не е налично.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Обичайната доза симвастатин при пациенти с висок риск от коронарни сърдечни заболявания (с или без хиперлипидемия) е 20–40 mg дневно, дадени еднократно, вечер. Лекарствената терапия трябва да започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако е необходимо адаптиране на дозата, то трябва да се проведе както е описано по-горе.

Комбинирано приложение

Симвастатин е ефикасен при самостоятелно приложение или в комбинация със секвестранти на жлъчна киселина. Дозата симвастатин следва да се прилага 2 часа преди или 4 часа след приема на лекарства, секвениращи жлъчните киселини.

При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати (с изключение на фенофибрат) или липидо-понижаващи дози ниацин (≥ 1 g/дневно) едновременно със симвастатин, дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg дневно. При пациенти приемащи амиодарон или верапамил едновременно със симвастатин, неговата доза не трябва да превишава 20 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

При пациенти с умерено тежка бъбречна недостатъчност не е необходима промяна на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина < 30 ml/min), дози над 10 mg дневно трябва да се обсъждат внимателно и да се прилагат с повишено внимание, ако се

прецени, че е необходимо.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата.

Употреба при деца и юноши

Симвастатин не се препоръчва за приложение при деца, поради недостатъчно данни за неговата безопасност и ефикасност.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или някое от помощните вещества;
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиране на повишени нива на серумните трансминази;
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6);
- Едновременно приложение с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5);

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, симвастатин в редки случаи може да предизвика развитие на миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване нивото на креатин фосфокиназата (СРК) над 10 пъти над горната граница на нормалните стойности. Понякога миопатията протича под формата на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, развиваща се вторично вследствие на миоглобинурия и в много редки случаи може да е фатална за пациента. Рискът от миопатия се повишава от високата активност на HMG-CoA редуктазни инхибитори в плазмата.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/ рабдомиолиза е дозо-зависим. При проведените клинични проучвания, 41 050 пациенти са били лекувани със симвастатин. 24 747 от тях (над 60%) са получавали това лекарство в продължение на поне 4 години.

При доза 20 mg дневно, честотата на миопатия е била около 0,02 %, при 40 mg дневно – 0,08% и респ. 0,453% при доза от 80 mg дневно. По време на тези проучвания пациентите са били внимателно мониторирани и някои лекарства, които биха предизвикали взаимодействия са били отстранени.

Определяне на креатин фосфокиназата

Креатин фосфокиназата (СРК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при наличие на други възможни причини за повишаването ѝ, тъй като това би довело до затруднена интерпретация на получените резултати. Ако СРК е значително по-висока от нормалните стойности (> 5 над горна граница на нормата), трябва да се проведе повторно изпитване в рамките на 5 до 7 дни за потвърждение на резултатите.

Преди започване на лечението

С всички пациенти, започващи лечение със симвастатин или такива, на които им е повишена дозата, трябва да бъде коментиран рискът от миопатия и да се посъветват да съобщават незабавно за всеки случай на необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Трябва да се обърне особено внимание на пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза. За да се определи референтна изходна стойност, СРК трябва да се изследва

преди началото на лечението във всяка от следните ситуации:

- Пациенти в старческа възраст (> 70 годишна възраст)
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите
- Анамнеза за прояви на мускулна токсичност от страна на статини или фибрати
- Злоупотреба с алкохол.

В тези ситуации трябва да се обсъди рискът от прилаганото лечение и възможните ползи за пациента и да се предприеме внимателно мониториране. Ако при болния е налице анамнеза за мускулни заболявания по време на прием на статини или фибрати, лечението с друг продукт от този клас медикаменти трябва да се предприеме с повишено внимание. Ако стойностите на СРК са значително повишени (над 5 над горна граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Ако по време на лечението със статини се появят мускулни болки, слабост или крампи, трябва да се проведе изследване на СРК. Ако се установи, че нивото на СРК в отсъствие на тежки физически натоварвания е значително повишено (> 5 x ULN), лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните болки са силни и причиняват целодневен дискомфорт дори и при ниво на СРК под 5 x ULN, трябва да се обсъди преустановяване на лечението. При всяко съмнение за миопатия лечението трябва да бъде преустановено.

При изчезване на оплакванията и възстановяване нивото на СРК до изходните стойности, може да се обсъди подновяване на лечението или започване на терапия с алтернативен статин в по-ниски дози и непрекъснат контрол.

Лечението със симвастатин трябва да бъде временно спряно няколко дни преди планова операция или ако предстои тежко медицинско или хирургично състояние.

Мерки за предотвратяване на миопатия, предизвикана от лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5)

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се повишава значително при едновременното приложение на симвастатин с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, нефазодон), както и като гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.2).

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се повишава също и от едновременното приложение на други фибрати, липидо-понижаващи дози (≥ 1 g/дневно) ниацин или от едновременната употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози симвастатин (вж точки 4.2 и 4.5). Съществува известен риск и при едновременното приложение на дилтиазем със симвастатин в доза 80 mg дневно.

Затова, по отношение инхибитори на СYP3A4, употребата на симвастатин успоредно с итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Ако се налага лечение с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин, приложението на симвастатин трябва да бъде временно преустановено. Освен това е необходимо повишено внимание и при комбинирането на симвастатин с някои не толкова мощни инхибитори на СYP3A4: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

При пациенти, получаващи комбинирано лечение с циклоспорин, гемфиброзил, даназол или липидо-понижаваща доза (≥ 1 g/дневно) ниацин, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 10 mg. Комбинираното приложение на симвастатин с гемфиброзил трябва да се избягва освен, ако очакваните ползи надхвърлят повишения риск от тази комбинация. Ползата

от 10 mg дневно симвастатин едновременно с други фибрати (с изключение на фенофибрат), ниацин, циклоспорин или даназол, трябва да се прецени внимателно спрямо потенциалния риск от такива комбинации (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се обърне внимание и при предписване на фенофибрат със симвастатин, тъй като това е лекарство, което предизвиква миопатия и когато се прилага самостоятелно.

Трябва да се избягва комбинираното приложение на симвастатин в дози по-високи от 20 mg дневно с амиодарон или верапамил освен, ако клиничните ползи надвишават повишения риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.5).

Чернодробни ефект:

В клинични проучвания при няколко възрастни пациенти, получаващи симвастатин са наблюдавани постоянно повишени нива на серумните трансaminaзи (до > 3 x ULN). При спиране или преустановяване на лечението със симвастатин нивата на серумните трансaminaзи обикновено бавно се понижават до изходните стойности.

Преди започване на лечението се препоръчва изследване на чернодробната функция и особено когато е клинично показано. Пациенти, при които се налага постепенно повишаване на дозата до 80 mg дневно, трябва да бъдат изследвани още веднъж преди повишаването ѝ, три месеца след титриране на дозата до 80 mg и периодично след това (веднъж на полугодие) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите с повишени нива на серумните трансaminaзи, като при тях измерването трябва да се повтори веднага и да се провежда по-често. Ако се наблюдава тенденция за повишаване нивата на серумните трансaminaзи и особено, ако повишението им повече от три пъти над горната граница на нормата е трайно, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено.

Симвастатин трябва да прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират големи количества алкохол.

Както и при други липидо-понижаващи средства, и при лечение със симвастатин има съобщения за умерено повишаване на серумните трансaminaзи (до 3 пъти горна граница на нормата). Тези промени възникнали скоро след започване на терапия със симвастатин често са преходни, не се придружават от клинични прояви и не изискват прекъсване на лечението.

Интерстициално белодробно заболяване

При някои статини, предимно такива предназначени за продължително лечение (вж. точка 4.8), в изключителни случаи е било докладвано за интерстициално белодробно заболяване. Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (отпадналост, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнение, че пациентът развива интерстициално белодробно заболяване, терапията със статини трябва да бъде преустановена.

Помощни вещества

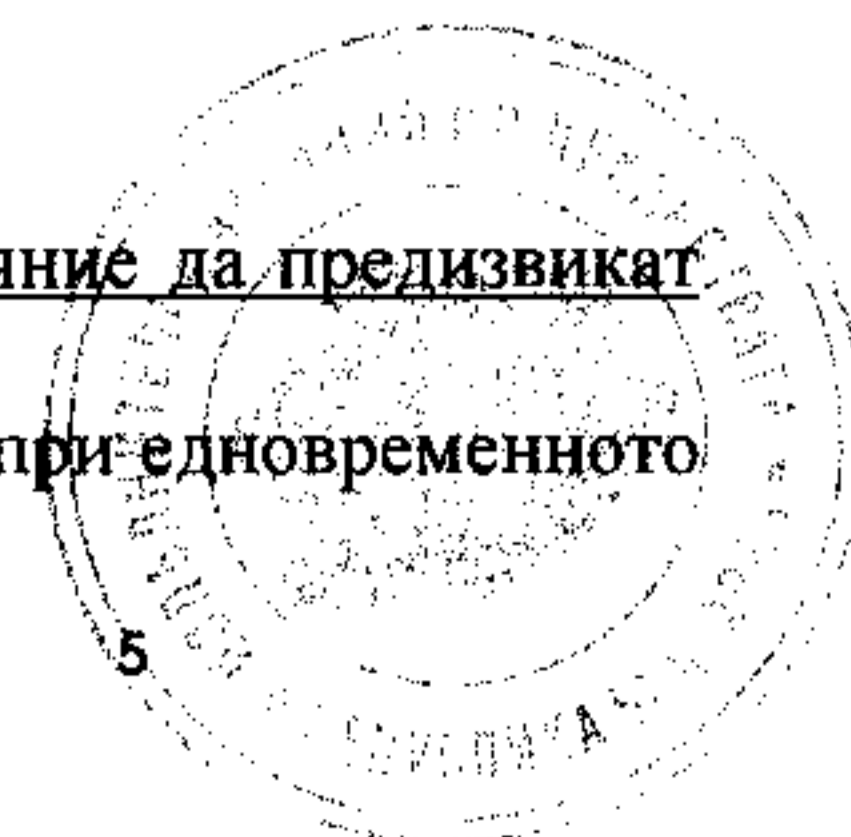
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Взаимодействия с други липидо-понижаващи лекарства, които са в състояние да предизвикат миопатия, самостоятелно

Рискът от развитие на миопатия, включително рабдомиолиза се повишава при едновременното



приложение с фибрати и ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g/дневно). Допълнително е налице фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишаване плазмените нива на симвастатин (вж. по-долу, Фармакокинетични взаимодействия и точки 4.2 и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно, няма доказателства, че рискът от миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всяко лекарство. За другите фибрати няма адекватни данни по отношение на лекарствена безопасност и фармакокинетика.

Фармакокинетични взаимодействия

Препоръките за предписване в случаи на взаимодействия с други лекарства са обобщени в следната таблица (допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.2, 4.3 и 4.4.)

Лекарствени взаимодействия водещи до повишена миопатия и рабдомиолиза.

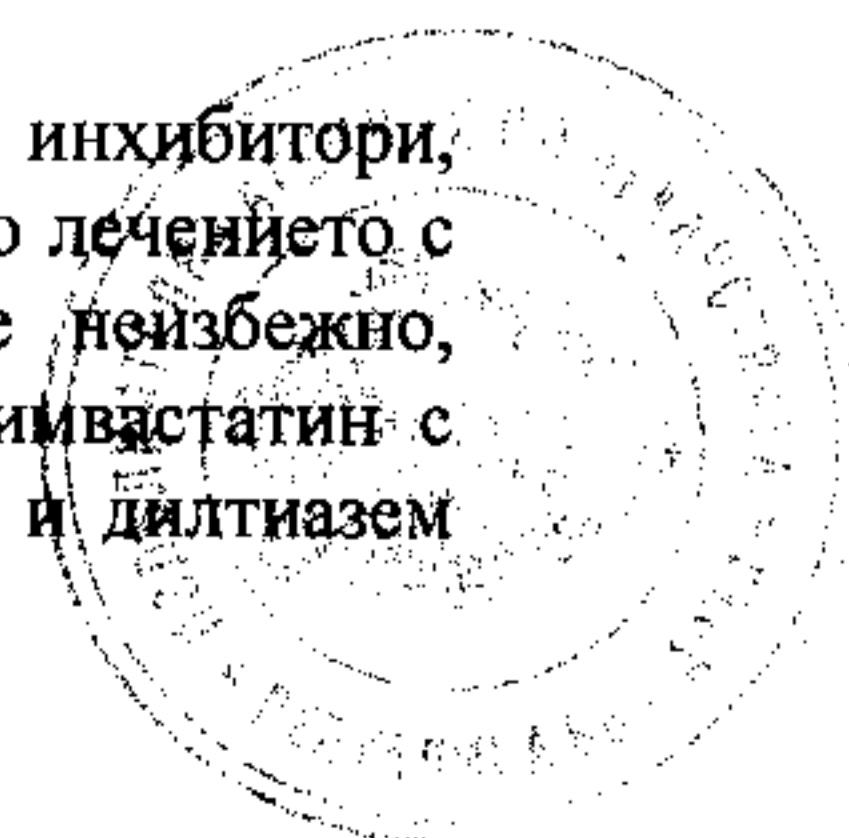
Лекарствен продукт	Препоръки при предписване
Мощни инхибитори на СYP3A4 : Итраконазол Кетоконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори Нефазодон	Противопоказани със симвастатин.
Гемфиброзил	Не се препоръчва. Ако е необходимо, да не се надвишава дневна доза от 10 mg симвастатин.
Циклоспорин Даназол Фибрати (с изключение на фенофибрат) Ниацин (≥ 1 g/дневно)	
Амиодарон Верапамил	Да не се надвишава дневна доза от 20 mg симвастатин.
Дилтиазем	Да не се надвишава дневна доза от 40 mg симвастатин.
Сок от грейпфрут	По време на лечението със симвастатин да се избягва употребата на сок от грейпфрут.

Ефекти на други лекарства върху симвастатин

Взаимодействия, включващи СYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощни инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от миопатия и рабдомиолиза, чрез повишаване концентрацията на HMG-CoA редуктазна активност в плазмата по време на лечението със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори и нефазодон. Едновременното приложение на итраконазол води до 10-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина (активният метаболит бета-хидроксикиселина). Телитромицин предизвиква 11-кратно повишаване на експозицията на тази киселина.

Следователно комбинацията с итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е неизбежно, терапията със симвастатин трябва да бъде преустановена. Комбинацията на симвастатин с други не толкова мощни инхибитори на СYP3A4 като циклоспорин, верапамил и дилтиазем



(виж точка 4.2 и 4.4) също изисква повишено внимание.

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин, главно с по-високи дози симвастатин (виж точки 4.2 и 4.4). Затова дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти на лечение с циклоспорин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, е установено, че циклоспорин води до повишаване на AUC на HMG-CoA редуктазните инхибитори: повишаване на AUC на киселината на симвастатин; това най-вероятно се дължи в частност на инхибирането на CYP3A4

Даназол

Едновременната употреба на даназол с високи дози симвастатин повишава риска от миопатия и рабдомиолиза (виж точки 4.2 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил повишава AUC на киселината на симвастатин с 1,9 пъти, вероятно благодарение на инхибирането на пътя на глюкоронидацията (виж точки 4.2 и 4.4).

Амиодарон и верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на амиодарон или верапамил с по-високи дози симвастатин (виж точка 4.4). В текущо клинично проучване, за миопатия се съобщава при 6% от пациентите, получаващи 80 mg симвастатин и амиодарон.

Анализ на налични данни от клинични проучвания показва приблизителна честота от 1 % на миопатията сред пациентите, получаващи 40 или 80 mg симвастатин и верапамил. В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на киселината на симвастатин, най-вероятно дължащо се на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, получаващи едновременно лечение с амиодарон или верапамил, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 20 mg освен, ако клиничната полза не надвишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализът на наличните данни от клинични проучвания показва 1% честота на миопатия при пациентите, получаващи 80 mg и дилтиазем. Рискът от миопатия при болните на 40 mg симвастатин и дилтиазем не е увеличен (виж точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно нарастване на експозицията на киселината на симвастатин, най-вероятно дължащо се на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, получаващи терапия с дилтиазем, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 40 mg освен, ако клиничната полза не надвишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Сок от грейпфрут

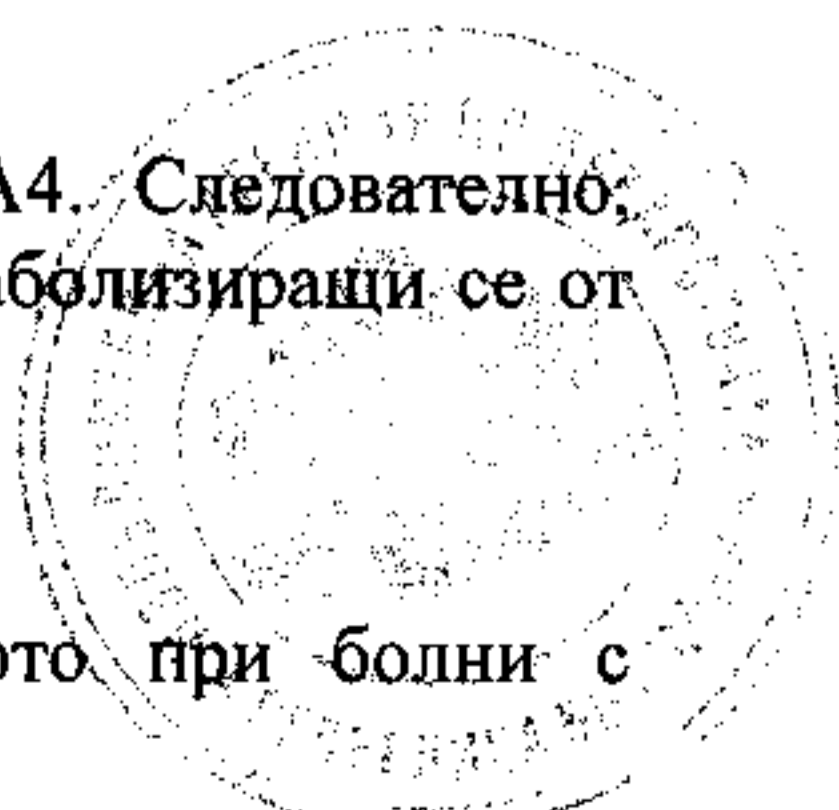
Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (повече от 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин, води до 7-кратно повишаване на експозицията на киселината на симвастатин. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер също води до 1,9-кратно нарастване. Затова приемът на сок от грейпфрут по време на лечението със симвастатин трябва да се избягва.

Ефект на симвастатин върху фармакокинетиката на други вещества

Симвастатин не притежава инхибиращ ефект спрямо цитохром P450 3A4. Следователно, симвастатин не би следвало да повлиява концентрациите на вещества, метаболизиращи се от цитохром P450 3A4.

Орални антикоагуланти

В две клинични проучвания, едното при здрави доброволци, а другото при болни с



хиперхолестеролемиа е установено, че симвастатин в доза 20-40 mg/дневно умерено потенцира ефекта на инхибиторите на витамин К (кумарини); протромбиновото време отчитано като International Normalised Ratio (INR) нараства от изходните стойности между 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 при доброволци и болни респективно. Съобщенията за повишено INR са много редки. При болните, приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се изследва преди започване на лечението със симвастатин и често в ранния етап от лечението, за да се гарантира липсата на значителни промени в този показател. Веднъж документирано стабилно състояние на протромбиново време, същото може да се мониторира на интервали от време, препоръчвани за пациентите на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на симвастатин се промени или лечението бъде спряно, трябва да се повтори същата процедура. Лечението със симвастатин не се асоциира с повишен риск от кървене, нито с промени в протромбиновото време, ако пациентите не приемат орални антикоагуланти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Симвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени. Рядко се получават съобщения за вродени аномалии след интра-утеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. При анализ на приблизително 200 проследени бременни, изложени на симвастатин или близки HMG-CoA редуктазни инхибитори през първия триместър, е установено, че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази в общата популация. Броят на проследените бременности е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5-кратно повишаване на вродените аномалии над изходните.

Въпреки, че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациенти, приемащи симвастатин или други подобни HMG-CoA редуктазни инхибитори се различава от наблюдаваната в общата популация, лечението на майки със симвастатин може да доведе до намаление във фетуса на нивото на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на липидопонижаващата терапия по време на бременност би имало много малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемиа. По тези причини симвастатин не трябва да се използва от бременни жени, такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да се прекъсне, докато трае бременността или докато не се изясни, че жената не е бременна. (вж. точка 4.3).

Кърмене

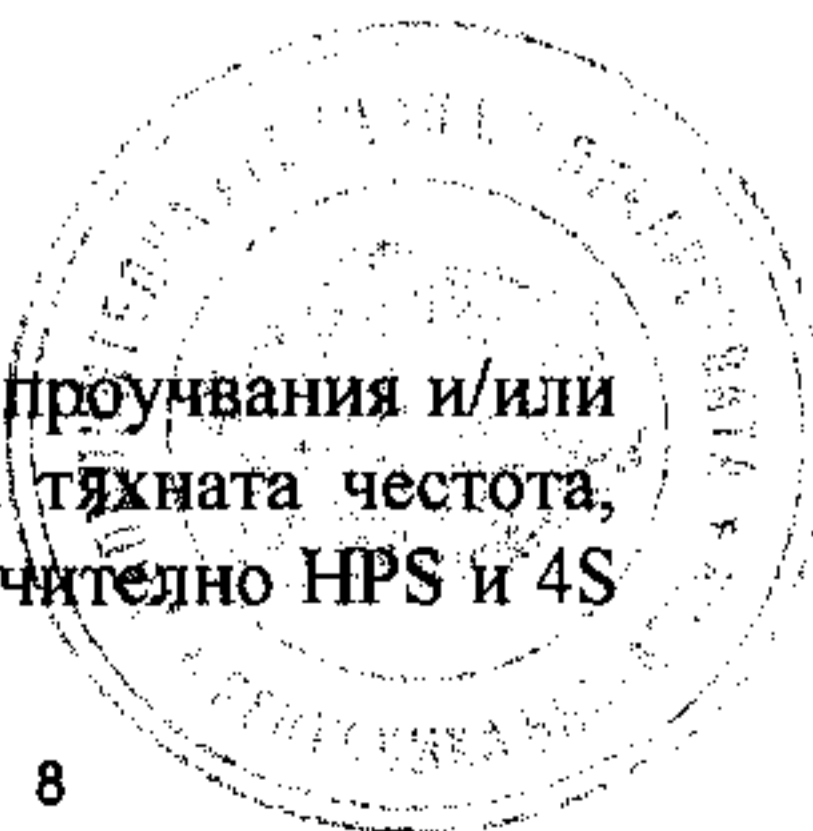
Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в човешкото мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата и поради възможността от възникване на сериозни нежелани реакции, жените вземащи симвастатин не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин няма или има незначителни ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Но, по време на шофирането или работа с машини трябва да се има предвид, че има съобщения за световъртеж.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежеланите реакции, които са съобщени по време на клинични проучвания и/или постмаркетингови наблюдения се категоризират на основата на оценка на тяхната честота, обширни продължителни плацебо-контролирани клинични проучвания, включително HPS и 4S



с 20 536 и 4 444 пациенти (вж. точка 5.1). За HPS са записвани само тежките нежелани реакции като миопатия, повишени серумни трансаминази и СРК. За 4S са записвани всички отразени по-долу нежелани реакции. Ако честотата на нежеланите реакции при симвастатин е била по-ниска до или подобна на плацебо в тези клинични проучвания, и е била налице сходна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани реакции са категоризирани като “редки”.

В HPS (вж. точка 5.1), включващо 20 536 болни лекувани с 40 mg симвастатин дневно (n=10.269) или плацебо (n=10.267), след над 5 години от проучването са били сравнени профилите на безопасност на симвастатин и на плацебо. Степента на прекъсване на лечението поради нежелани ефекти е била сравнима при двете групи пациенти (4,8% при тези лекувани със симвастатин 40 mg дневно спрямо 5,1% при пациентите третирани с плацебо). Честотата на миопатия е била < 0.1% при пациентите на симвастатин. Повишено ниво на серумните трансаминази (повече от 3 пъти над горна граница на нормата) е било наблюдавано при 0,21% (n=21) от пациентите със симвастатин 40 mg дневно в сравнение с 0,09% (n = 9) от пациентите на плацебо.

Честотата на нежеланите реакции се определя по следния начин:
много чести (> 1/10), чести ($\geq 1/100$; < 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$; < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$; < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия.

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, парестезия, световъртеж, периферна невропатия.

Стомашно-чревни нарушения

Редки: констипация, коремни болки, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит/жълтеница.

Много редки: чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, пруритус, алопеция.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миопатия, рабдомиолиза (виж точка 4.4), миалгия, мускулни крампи.

Много редки: нарушения на сухожилията, понякога усложнени с руптура.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: астения.

Рядко се съобщава за изразен синдром на свръхчувствителност, включващ някои от следните прояви: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ризомеличен псевдополиартрит, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, вазомоторни атаки, диспнея и физическо неразположение.

Изследвания

Редки: повишаване на серумните трансаминази (аланин аминотрансфераза, аспаргат аминотрансфераза, гама-глутамил транспептидаза) (виж точка 4.4), повишаване на алкалната фосфатаза, повишаване на СРК (виж точка 4.4).

При някои статини са били докладвани следните нежелани реакции: нарушения на съня,

включително безсъние и кошмари, загуба на памет, сексуални разстройства, депресия и в изключителни случаи белодробно интерстициално заболяване, предимно при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4).

4.9. Предозиране

Досега има съобщени няколко случая на предозиране. Максималната приета доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили напълно. В случаи на предозиране няма специфично лечение. В такива случаи трябва да се предприемат поддържащи мерки и да се прилагат симптоматични средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори
АТС код: C10AA01

След перорален прием, симвастатин, който е неактивен лактон се хидролизира в черния дроб до кореспондиращата бета-хидроксикисела форма, която е много активна в инхибирането на HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA редуктазата до мевалонат, който е ранен скорост-лимитиращ етап в биосинтеза на холестерола. Установено е, че симвастатин намалява еднакво нормалните и повишените нива на липопротеините с ниска плътност (LDL). LDL се образува от липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира главно от LDL рецептори с висок афинитет. Механизмът на действие на симвастатин може би включва и намаляване концентрацията на VLDL-холестерола и индукция на LDL рецептора, което води до намаляване на производството и стимулиране разграждането на LDL холестерола. Аполипопротеин В също намалява съществено по време на терапията със симвастатин. Освен това, симвастатин умерено повишава концентрацията на липопротеините с висока плътност (HDL-холестерол) и редуцира плазмените триглицериди. Като резултат от всичко това, съотношенията между общия и HDL холестерола и LDL към HDL холестерола намаляват.

Висок риск от коронарно сърдечно заболяване или вече съществуващо заболяване на коронарните артерии на сърцето

В Heart Protection Study (HPS), ефектът от терапията със симвастатин е бил оценен при 20 536 пациенти (на възраст между 40 и 80 години), с или без хиперлипидемия и със заболяване на коронарните артерии, оклузивна артериална болест или захарен диабет. В това проучване 10 269 пациенти са били третирани със симвастатин 40 mg дневно, а на 10 267 пациенти е било давано плацебо, със средна продължителност 5 години. В началото на проучването 6 793 пациенти (33%) са били с концентрация на LDL холестерол под 116 mg/dl, при 5 063 пациенти (25%) е бил между 116 mg/dl и 135 mg/dl, и 8 680 болни (42%) са били с холестерол над 135 mg/dl.

Лечението с 40 mg симвастатин дневно статистически значимо понижава риска от смъртност (1 328 [12,9%] за лекуваните със симвастатин спрямо 1 507 [14,7%] за пациентите, на които е давано плацебо; P 0,0003), благодарение на намаление с 18% на честотата на смъртността, поради коронарно заболяване (587 [5,7%] срещу 707 [6,9%]; P=0,0005; намаляване на абсолютния риск с 1,2%). Понижаването на смъртността от извънсърдечни причини не достига статистическа значимост. Освен това, симвастатин намалява риска от големи коронарни инциденти (съставна крайна точка, състояща се от нефатален инфаркт на миокарда или коронарно сърдечно заболяване) с 27 % (P < 0,0001). Симвастатин намалява необходимостта от процедури за коронарна реваскуларизация (включително коронарен байпас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферни или други некоронарни реваскуларизиращи процедури с 30% (P<0,0001) и респективно с 16% (P = 0,006). Симвастатин

намалява риска от мозъчен удар с 25% ($P < 0,0001$), което би могло да се обясни с 30% редуциране на исхемичните инсулти. В субгрупата на пациентите със захарен диабет, симвастатин редуцира риска от развитие на макроангиопатични усложнения, включващи периферни реваascularизиращи процедури (оперативни интервенции или ангиопластика), намалява честотата на ампутация на крайници или улцерации на подбедриците с 21% ($P = 0,0293$). Пропорционалното намаление на честотата на всички събития е било подобно във всички проучвани субгрупи, включително и тези без коронарно заболяване, но имащи цереброваскуларно или заболяване на периферните артерии, мъже и жени, на възраст над или под 60 години по време на включване в проучването, наличие или отсъствие на артериална хипертония и особено тези с ниво на LDL холестерола под 116 mg/dl (3,0 mmol/l).

В Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът на симвастатин върху общата смъртност е бил оценен при 4 444 пациенти с коронарно сърдечно заболяване и изходни стойности на общия холестерол между 212 и 309 mg/dl (5,5 до 8.0 mmol/l). В това многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, пациентите с ангина или стар миокарден инфаркт са били лекувани с диета, стандартни грижи и симвастатин 20 – 40 mg дневно ($n=2,221$) или плацебо ($n=2,223$), като средната продължителност на проучването е била 5,4 години. Симвастатин намалява риска от смърт с 30% (абсолютно намаление на риск от 3,3%). Рискът от смърт като следствие на коронарно заболяване е бил редуциран с 42% (абсолютно намаление на риск 3,5%). Допълнително, симвастатин намалява риска от възникване на големи коронарни инциденти (смърт от коронарно заболяване плюс потвърден в болница „тих“ нефатален инфаркт на миокарда) с 34%. Освен това, симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални мозъчно-съдови събития (мозъчен инсулт и преходни исхемични атаки) с 28%. По отношение на смъртността, поради други заболявания не е била установена статистически значима разлика.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно, при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL холестерола е било съответно 30, 38, 41 и 47%. В проучвания, включващи пациенти с комбинирана хиперлипидемия на лечение със симвастатин 40 или 80 mg, средното понижаване на триглицеридите при тези болни е било 28% и 33% съответно (за плацебо 2%), а средното повишаване на HDL холестерола е било 13 и 16% (плацебо 3%).

5.2. Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който незабавно се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидроксикиселина, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата протича главно в черния дроб; скоростта на хидролиза в плазмата обикновено е много ниска.

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира добре и се подлага на широка first-pass чернодробна екстракция. Този процес в черния дроб е зависим от чернодробния кръвоток. Черният дроб е главното място на действие на активната форма. Установено е, че наличността на бета-хидроксикиселината в системното кръвообращение след перорална доза, е по-малко от 5% от дозата.

Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приложението на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява степента на абсорбцията.

Фармакокинетиката на една или много дози симвастатин показва, че след многократен прием не се наблюдава ефект на натрупване.

Разпределение

Симвастатин и активният му метаболит се свързват с плазмените протеини в > 95%.

Елиминация

Симвастатин е субстрат на СУР3А4 (виж точки 4.3. и 4.5). Най-важните метаболити на симвастатин налични в плазмата са бета-хидроксикиселина и още четири активни метаболита. След перорална доза радиоактивен симвастатин дадена на мъж, 13% от радиоактивността се излъчва с урината и 60% с фецеса в рамките на 96 часа. Намиращите се във фецеса количества представляват абсорбирани еквиваленти на лекарствения продукт, излъчени в жлъчния сок, както и неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно приложение на бета-хидроксикиселина, времето на полуживот е 1.9 часа. Средно само около 0,3% от интравенозната доза се излъчва с урината като инхибитори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

На база на конвенционалните изпитвания върху животни за фармакодинамика, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност, не се установяват рискове за хора, които да се дължат на фармакологични механизми. При максимално поносими дози при плъхове и зайци, симвастатин не води до фетални малформации и няма ефект върху фертилитетта, репродуктивните функции или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте (1500)
Бутилхидроксианизол (Е320)
Магнезиев стеарат
Аскорбинова киселина
Лимонена киселина монохидрат

Обвивка:

При всички концентрации
Хипромелоза (Е464)
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол
Триацетин
Железен оксид, червен (Е172)

5 mg:

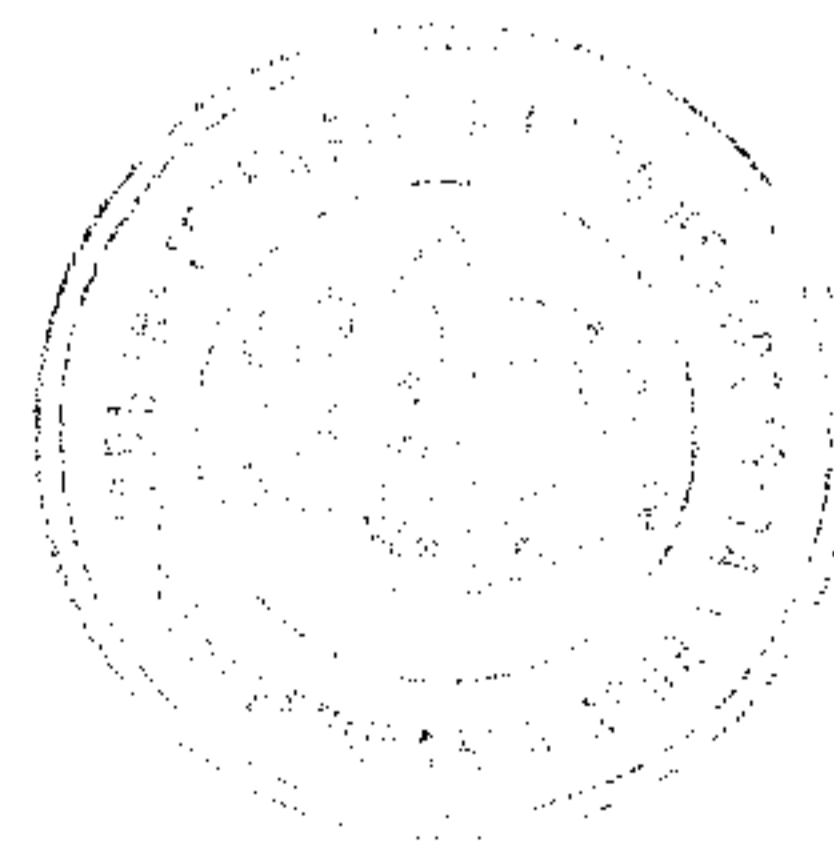
Железен оксид, жълт (Е172)
Железен оксид, черен (Е172)

10 и 20 mg:

Железен оксид, жълт (Е172)

6.2. Несъвместимост

Не е приложимо.



6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

5 mg: 10, 20, 28, 30, 30 (календарна опаковка) 50, 50 (болнична опаковка), 98 или 100 таблетки в бели непрозрачни PVC/PE/PVDC/Al блистери.

10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 98 или 100 таблетки в бели непрозрачни PVC/PE/PVDC/Al блистери.

20 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 или 100 таблетки в бели непрозрачни PVC/PE/PVDC/Al блистери.

40 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 или 100 таблетки в бели непрозрачни PVC/PE/PVDC/Al блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всеки неизползван продукт или отпадък от продукт трябва да се изхвърли, съобразно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕНЕ НОМЕР

Simvastatin Teva 5 mg, филмирани таблетки – 20070084

Simvastatin Teva 10 mg, филмирани таблетки – 20070085

Simvastatin Teva 20 mg, филмирани таблетки – 20070086

Simvastatin Teva 40 mg, филмирани таблетки – 20070087

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

21.08.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2009

