

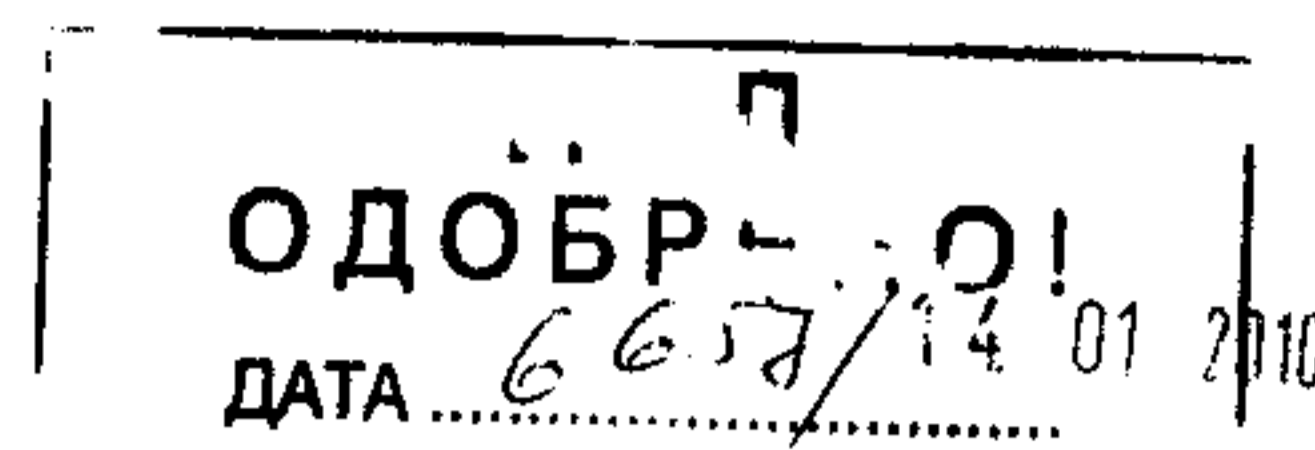
## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симвастатин Озон 10 mg филмирани таблетки  
Симвастатин Озон 10 mg film-coated tablets

Симвастатин Озон 20 mg филмирани таблетки  
Симвастатин Озон 20 mg film-coated tablets

Симвастатин Озон 40 mg филмирани таблетки  
Симвастатин Озон 40 mg film-coated tablets



РГ-20050480/13.10.05

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Симвастатин Озон 10 mg съдържа: Симвастатин (Simvastatin) 10 mg  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Всяка таблетка Симвастатин Озон 20 mg съдържа: Симвастатин (Simvastatin) 20 mg  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Всяка таблетка Симвастатин Озон 40 mg съдържа: Симвастатин (Simvastatin) 40 mg  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Хиперлипидемия

Симвастатин Озон е показан като допълнение към диетата за редуциране на повишен общ холестерол, холестерол от групата на липопротеините с ниска плътност (ЛНП), аполипопротеин В и триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия, когато повлияването от диетата не е достатъчно и отговора на други нефармакологични мерки е неадекватен. Симвастатин Озон също повишава холестерола от групата на липопротеините с висока плътност (ЛВП) и по този начин понижава съотношенията ЛНП/ ЛВП холестерол и общ/ ЛВП холестерол. Симвастатин Озон е показан също като допълнение към диетата и други, не свързани с диетата мерки за редуциране на повишен общ холестерол, ЛНП холестерол и аполипопротеин В при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, когато отговорът на тези мерки е неадекватен.

##### Сърдечно-съдова профилактика

При пациенти с коронарна болест на сърцето и средна до тежка хиперхолестеролемия, Симвастатин Озон е показан, когато повлияването от диетата не е достатъчно. Продуктът е показан като добавка към диетата като:

- намалява риска от смърт;
- намалява риска от коронарна смърт и нефатален инфаркт на миокарда.



- намалява риска от удар и краткотрайни исхемични атаки;
- намалява риска от продължаващи миокардни съдови процедури (бай-пас на коронарни артерии, percutaneous transluminal коронарни ангиопластики); и
- забавя прогресията на коронарната артеросклероза, включвайки редукция на развитието на нови лезии и нови запушвания.

#### **4.2. Дозировка и начин на употреба**

Пациентът трябва да е на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола преди получаването на Симвастатин Озон и трябва да продължи да спазва тази диета в хода на лечението с този лекарствен продукт.

##### *Хиперлипидемия*

Обичайната начална доза е 10 mg на ден, като единична доза, приемана вечер. Пациенти с лека или средна форма на хиперхолестеролемия могат да бъдат лекувани с начална доза от 5 mg Симвастатин Озон. Ако е необходима корекция на дозата, тя трябва да се прави на интервали не по-малки от 4 седмици преди достигане на максималната дневна доза от 80 mg, приемана вечер.

Ако нивото на LDL – холестерола падне под 1.94 mmol/l (75 mg/dl) или нивото на общия холестерол в серума падне под 3.6 mmol/l (140 mg/dl) трябва да бъде дадено предписание за намаляване на дозата на Симвастатин Озон.

##### *Хетерозиготна фамилна хиперлипидемия*

На база на резултатите от контролирани клинични проучвания, препоръчителната доза за пациенти с хибридна наследствена хиперлипидемия е 40 mg на ден, вземана вечер или 80 mg на ден (2 дози по 20 mg вземани през деня и единична доза от 40 mg, вземана вечер). При тези пациенти Симвастатин Озон трябва да бъде използван като допълнение към други терапии за понижаване нивото на липидите (напр. LDL афереза) или когато такива лечения не се прилагат.

##### *Коронарни сърдечни заболявания*

Пациенти с коронарни сърдечни заболявания могат да бъдат лекувани с начална доза от 20 mg на ден, вземана като единична доза вечерта. Корекция на дозата се прави, както е описано по-горе (Дозировка и начин на приложение, хиперлипидемия).

В 4S проучване (Виж фармако-динамични свойства), доза от 20 – 40 mg на ден е ефективна при намаляване на риска от смърт, причинена от коронарни заболявания, инфаркт на миокарда и реваascularизационни процедури при пациенти с ангина или предшествващ инфаркт на миокарда.

##### *Съпътстваща терапия*

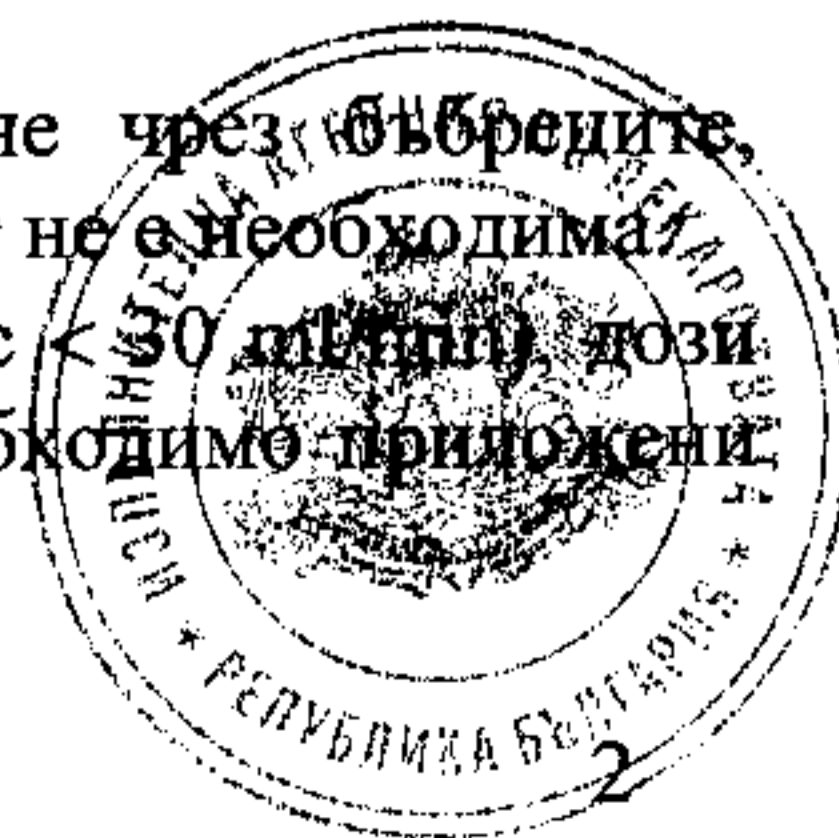
Симвастатин Озон е ефективен самостоятелно или в комбинация с отделяните жлъчни киселини.

При пациенти, лекувани съпътстващо с циклоспорин, фибрати или ниацин и Симвастатин Озон, максималната препоръчителна доза е 10 mg на ден (Виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Влияние върху мускулите).

##### **Дозировка при бъбречна недостатъчност**

Поради това, че Симвастатин Озон не търпи значително отделяне чрез бъбреците, промяната на дозата при пациенти със средна бъбречна недостатъчност не е необходима.

При пациенти с остра бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), дози над 10 mg на ден трябва да бъдат внимателно преценени и ако е необходимо предложени предпазливо. (Виж. Фармако-кинетични свойства).



### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснени постоянни повишавания на серумните трансаминази;
- Едновременно приложение на еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон (Виж раздел 4.5);
- Бременност и кърмене (Виж раздел 4.6).

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### *Влияние върху мускулите*

Симвастатин Озон и другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза понякога предизвикват миопатия, която се изразява като мускулна болка или слабост, свързана с рязко повишена креатининкиназа (СК) (повече от 10 пъти над горната граница при нормално състояние [ULN]). Рабдиомиолиза (разграждане на напречно-набраздената мускулатура) с или без остра бъбречна недостатъчност, последвана от миоглобинурия е докладвана рядко. В "Scandinavian Simvastatin Survival Study", един случай на миопатия е докладван от 1300 пациенти, които са приемали по 20 mg симвастатин и няма докладвани случаи от 822 пациенти, които са приемали по 40 mg симвастатин на ден на средно от 5.4 години на проучването. В две контролирани клинични проучвания с шестмесечна продължителност не е бил наблюдаван нито един случай на миопатия от 436 пациенти, които са приемали по 40 mg симвастатин и 5 случая от 669 пациенти, които са приемали по 80 mg симвастатин. Рискът от миопатия се повишава чрез съпътстващо лечение с известни лекарства, някои от които бяха изключени от схемата на тези проучвания.

#### *Миопатия предизвикана от лекарствени взаимодействия*

Заболеваемостта и тежкият характер на миопатията се увеличават чрез съпътстващо приемане на HMG-CoA редуктазни инхибитори с лекарства, които предизвикват миопатия, когато се приемат самостоятелно като гемифиброзил и други фибрати, като и липидо-понижаващи дози (> 1 g на ден) от ниацин (никотинова киселина).

В допълнение, рискът от миопатия вероятно се повишава при висока HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата. Симвастатин и другите HMG-CoA редуктазни инхибитори се метаболизират чрез цитохром P450 изоформа 3A4. Известни лекарства, които имат значителен инхибиторен ефект при терапевтични дози по този метаболитен път могат съществено да повишат плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори и така да повишат риска от миопатия. Тези лекарства включват циклоспорин, итраконазол, кетоконазол и други анти-фунгалазоли, макролидни антибиотици, еритромицин, кларитромицин и анти-депресант нефазодон.

#### *Намаляване риска от миопатия*

##### 1. Общи мерки

Пациенти, започващи терапия със симвастатин трябва да бъдат предупредени за риска от миопатия и да докладват незабавно за необясними мускулни болки, чувствителност или слабост. СК концентрация над 10 x ULN при пациенти с необясними мускулни болки означава миопатия. Терапията със симвастатин трябва да бъде прекратена, ако се диагностицира или има съмнения за миопатия. В повечето случаи, когато терапията е незабавно прекратена, мускулните симптоми и повишаването на СК изчезват.

Много от пациентите с разрушаването на напречно-набраздената мускулатура имат усложнена история на заболяването. Някои имат бъбречна недостатъчност, обикновено последица от продължителен диабет. При такива пациенти, повишаването на дозата изисква внимание. Тъй като не са известни неблагоприятни последствия от кратко





прекъсване на терапията, лечението със симвастатин трябва да бъде спряно няколко дена преди насрочена операция и при сериозен остър терапевтичен или хирургичен статус.

## 2. Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикан от лекарствени взаимодействия

Лекари, които провеждат комбинирана терапия със симвастатин и други от взаимодействащите лекарства трябва да преценят степента на потенциална полза и риск, и внимателно да наблюдават пациентите за всякакви знаци и симптоми на мускулна болка, чувствителност или слабост, както по време на началните месеци на терапията, така и по време на периодите на повишаване на дозите и на двете лекарства. Периодични определяния на СК могат да бъдат проведени при такива ситуации, но няма гаранция, че такова наблюдение би предотвратило миопатията.

Комбинираното използване на симвастатин с фибрати или ниацин трябва да се избегне, освен ако ползата от по-нататъчна промяна в нивото на липидите е вероятно да превиши повишеният риск от тази лекарствена комбинация. Комбинации от фибрати или ниацин с ниски дози от симвастатин са били използвани без миопатия в малки, краткосрочни клинични проучвания с внимателно наблюдение. Добавянето на тези лекарства към HMG-CoA редуктазните инхибитори обикновено осигурява малко допълнително намаление на нивото на LDL – холестерола, но може да се получи по-нататъчно намаляване нивото на триглицеридите и повишаване на HDL холестерола. Ако някое от тези лекарства може да се използва със симвастатин, клиничната практика предполага, че рискът от миопатия е по-малък с niacin, отколкото с фибрати.

За да се избегне повишения риск от миопатия трябва да се внимава, когато симвастатин се комбинира с амиодарон, верапамил, дилтиазем (виж раздел 4.5)

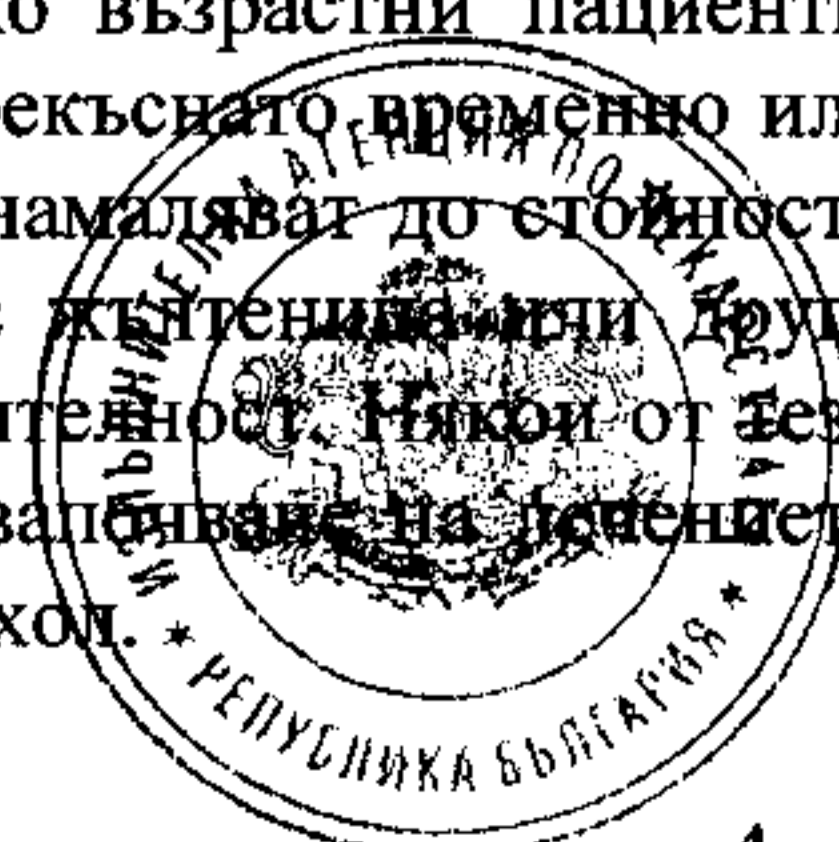
Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

При пациенти вземащи съпътстващо циклоспорин, фибрати или ниацин, дозата симвастатин не трябва да превишава 10 mg (виж Дозировка и начин на употреба, Съпътстваща терапия), тъй като риска от миопатия се повишава значително при по-големи дози. Прекъсването на терапията със симвастатин по време на курса на лечение със системни противогъбични аерозоли или макролидни антибиотици трябва да бъде добре обмислено. Съпътстващо използване с други лекарства, притежаващи силен инхибиторен ефект на цитохром P450 3A4 при терапевтични дози не трябва да се позволява освен ако ползите от комбинираната терапия не превишат нарастналия риск.

Необходимо е внимателно да се прилага при пациенти с бъбречно заболяване, неконтролиран хипотироидизъм, лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения, както и случаи на мускулни увреждания след приложение на други статини или фибрати.

### *Влияние върху черния дроб*

В клиничните проучвания, забележими и постоянни покачвания на серумните трансаминази (повече от 3 пъти ULN) е забелязана при няколко възрастни пациенти, лекувани със симвастатин. Когато приемането на лекарството е прекъснато временно или постоянно, при такива пациенти нивата на трансаминазите бавно намаляват до стойности преди началото на лечението. Тези покачвания не са свързани с жълтеница или други клинични прояви и симптоми. Няма доказателство за свръхчувствителност. Някои от тези пациенти са имали нарушение на чернодробните функции преди започването на лечението със симвастатин и/или са консумирали значителни количества алкохол.



В Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (виж Фармако-динамични свойства), броят на пациенти с едно или повече повишения на трансаминазите (до повече от 3 пъти ULN), по време на курса на лечението не е бил значително по-различен между тези, приемащи симвастатин и тези, приемащи плацебо (14 [0.7 %] към 12 [0.6 %]). Броят на пациентите с единично покачване на SGPT (ALT) до 3 пъти ULN е било значително по-високо в групата, лекувана със симвастатин в първата година от проучването (20 към 8,  $p = 0.023$ ), но не и след това. Повишените нива на трансаминазите са довели до прекратяването на лечението при 8 пациенти, лекувани със симвастатин ( $n = 2.221$ ) и 5 при тези, с плацебо. От 1986 пациенти с нормални чернодробни функции (LFT Test), лекувани със симвастатин в 4S проучването, само 8 (0.4 %) са развили последващи повишения на трансаминазите 3 пъти ULN и/или са били оттеглени през 5.4 годишния период на проучването поради тази причина.

Всички пациенти в това проучване са приемали начална доза от 20 mg симвастатин, в 37 % от случаите дозата е била увеличена до 40 mg.

В две контролирани клинични проучвания с 1105 пациенти, на 6-тия месец честотата на постоянно покачване на чернодробните трансаминази, считана за лекарство-зависима е била 0,7 % и 1.8 %, съответно на дозите от 40 mg и 80 mg.

Препоръчва се да се извършва функционална чернодробна проба преди началото на лечението и периодично, след това (два пъти годишно) за първата година от лечението, до една година след последното повишаване на дозата при всички пациенти. При пациенти с промяна на дозата до 80 mg, трябва да се прави допълнително изследване на 3 месеца. Специално внимание трябва да се отделя на пациенти, които развиват повишени нива на трансаминазата и при тези пациенти измерванията трябва да се правят веднага и след това да се извършват по-често.

Ако нивата на трансаминазите дават данни за прогресия, особено ако те нарастнат до три пъти ULN и са постоянни, лекарството трябва да се спре.

Това лекарство трябва да се използва внимателно при пациенти, които употребяват значителни количества алкохоли/или имат минала анамнеза на чернодробно заболяване. Активни чернодробни заболявания или необясними покачвания на трансаминазите са противопоказани за употребата на симвастатин.

#### *Очни прегледи*

При липса на друга лекарствена терапия, повишението в разпространението на непрозрачността на очните лещи с времето се очаква като резултат от остаряването. Текущите дългосрочни данни от клиничните изпитвания не показват неблагоприятен ефект на симвастатин върху лещите на човешкото око.

#### *Използване при деца*

Безопасност и ефективност на това лекарство при деца не е установено. Симвастатин Озон не се препоръчва за употреба при деца на този етап.

#### *Пациенти в старческа възраст*

В контролирани клинични проучвания при пациенти над 65 години ефективността на симвастатин се оценява чрез намаляването на нивата на общият и LDL холестерол, което изглежда, че е подобно на това, наблюдавано в популацията като цяло. Няма различие в повишаване в честотата на клиничните или лабораторни нежелани реакции.

**Предупреждение:** Този продукт съдържа лактоза. Непоносимост към лактоза



е била наблюдавана при деца и младежи. Въпреки, че количеството на това вещество вероятно е недостатъчно да предизвика симптоми на непоносимост, ако се получи продължителна диария трябва да се вземат съответните мерки. Този продукт съдържа бутилхидроксианизол, вещество, дразнещо очите, кожата и лигавицата.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Рискът от рабдомиолиза се повишава чрез съпътстващо използване на Симвастатин Озон с лекарства, които имат инхибиторен ефект върху цитохром P450 3A4 при терапевтични дози (такива като cyclosporine, итреконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин и нефазодон), или с производни на фибринова киселина или ниацин (виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Влияние върху мускулите).

##### *Кумаринови производни*

В две клинични проучвания, едното със здрави доброволци и друго с хиперхолестеролемични пациенти, доза от 20-40 mg симвастатин на ден умерено усилва ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиново време, изразено като Международно Нормализирано Съотношение (INR), нараства спрямо нивата от периода преди започване на лечението от 1.7 на 1.8 и от 2.6 на 3.4 съответно при доброволци и при пациенти. При пациенти, вземащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определяно преди започване на лечението със симвастатин и достатъчно често по време на ранната терапия, за да се установи дали няма значително изменение. Документирано веднъж стабилното протромбиново време, може да бъде наблюдавано на интервали, обикновено препоръчвани за пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата симвастатин се промени, процедурата се повтаря. Лечението със симвастатин не се свързва с кървене или промени на протромбиновото време при пациенти, не вземащи антикоагуланти.

##### *Антипирин*

Антипирин е модел за лекарство, метаболизирано чрез микрозомната чернодробна ензимна система (Цитохром P450 3A4). Симвастатин има малък или незначителен ефект върху фармакокинетиката на антипирин при пациенти с хиперхолестеролемия (виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Влияние върху мускулите).

##### *Пропранолол*

При здрави доброволци няма значителни фармако-кинетични или фармако-динамични взаимодействия при съвместна употреба на симвастатин и пропранолол.

##### *Дигоксин*

Съвместната употреба на симвастатин и дигоксин при здрави доброволци довежда до леко увеличение (по-малко от 0.3 ng/ml) на концентрацията на лекарството (като измервана чрез дигоксин радио-имунен анализ) в плазмата, сравнена с тази, установена след съвместна употреба на плацебо и дигоксин.

##### *Други лекарствени взаимодействия:*

*Амиодарон и Верапамил:* Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на по-високите дози симвастатин с амиодарон и верапамил (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба – миопатия/рабдомиолиза).





*Дилтиазем:* Пациентите, които приемат едновременно дилтиазем и симвастатин 80 mg имат леко увеличен риск от миопатия (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба – миопатия/ рабдомиолиза).

*Други взаимодействия:*

Сокът от грейпфрут:

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да увеличи плазмените нива на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4. Ефектът на обичайната консумация (една 250-милилитрова чаша на ден) е минимален (13 % повишение на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата, измерено чрез площта под кривата концентрация-време в активна плазма) и е без клинично значение. Обаче, много големи количества (повече от 1 литър дневно) значително повишават плазмените нива на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата по време на лечение със симвастатин и трябва да се избягват (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба – миопатия/ рабдомиолиза).

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Симвастатин Озон е противопоказан по време на бременност.

Артеросклерозата е хроничен процес и прекратяването на липидонамаляващите лекарства по време на бременност ще има малък ефект върху резултата от дългосрочна терапия на първична хиперхолестеролемия. Освен това холестерола и други продукти от пътя на биосинтез на холестерола са важни компоненти за ембрионалното развитие, включително синтеза на стероиди и клетъчни мембрани.

Поради способността на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, като Симвастатин Озон, да намаляват синтеза на холестерол и възможно други продукти от пътя на синтез на холестерола, Симвастатин Озон е противопоказан за използване при бременност.

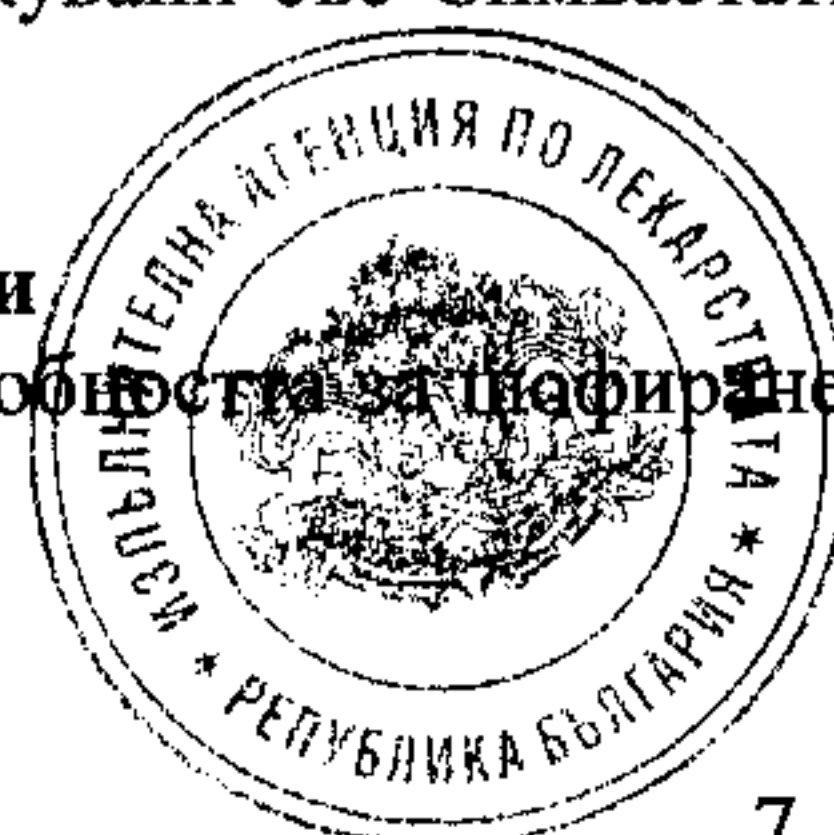
Симвастатин Озон може да бъде прилаган на жени в детородна възраст само когато е твърде малко вероятно да забременеят. Ако пациентите забременеят докато вземат Симвастатин Озон, лечението трябва да бъде спряно незабавно, а пациентът уведомен за потенциалния риск за плода.

Получени са няколко сигнала за вродени аномалии в децата, чиито майки са лекувани по време на бременността с HMG-CoA редуктазни инхибитори (виж Противопоказания). При преглед на около 100 проследени бременности на жени, подложени на лечение със симвастатин или друг структурно сходен HMG-CoA редуктазен инхибитор, случаите на вродени аномалии, спонтанни аборти или мъртво раждане не превишават тези, които биха били очаквани обикновено. Тъй като безопасността при бременни жени не е установена и няма сигурна полза от терапията със симвастатин по време на бременност, лечението трябва да бъде прекратено незабавно след установяване на бременността.

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се отделят в майчиното мляко. Поради факта, че много лекарства се отделят в майчиното мляко и поради възможността да се получат сериозни нежелани странични реакции, жените, лекувани със Симвастатин Озон не трябва да кърмят децата си (виж Противопоказания).

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Симвастатин не повлиява или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.



Трябва да се има предвид, че може да се появи световъртеж по време на шофиране и работа с машини .

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на следните нежелани реакции е определена по време на големи, продължителни, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи HPS и 4S с 20 536 и 4 444 пациенти съответно (виж раздел 5.1.). При HPS са отбелязвани само сериозните нежелани събития, както и миалгия, повишение на серумните трансминази и СК. При 4S са отбелязвани всички нежелани събития, изброени по-долу. Когато в тези клинични изпитвания честотата в групата със симвастатин е била по-малка или подобна на тази в групата с плацебо и е наблюдавана подобна честота на спонтанни съобщения с възможна причинно-следствена връзка, тези нежелани събития са категоризирани като "редки".

При HPS, включващ 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg симвастатин дневно (n = 10 269) или плацебо (n = 10 267), профилите на безопасност са били сравними между пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, и болните с плацебо през средно 5-те години на изследване. Честотата на преустановяване поради нежелани реакции е била сравнима (4.8 % при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5.1 % при групата с плацебо). Честотата на миопатия е била под 0.1 % при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg. Повишение на трансминазите (>3 x ULN потвърдено при повторно изследване) е наблюдавано при 0.21 % (n = 21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg в сравнение с 0.09 % (n = 9) от болните с плацебо.

Честотата на нежелани събития е класифицирана според следните критерии: много чести (> 1/10), чести ( $\geq 1/100$ , < 1/10), нечести ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), редки ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000), много редки (< 1/10 000), включващи отделни съобщения.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система:

*Редки:* анемия

#### Нарушения на нервната система:

*Редки:* главоболие, парестезии, замайване, периферна невропатия

#### Стомашно-чревни нарушения

*Редки:* запек, коремна болка, метеоризъм, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

#### Хепато-билиарни нарушения

*Редки:* хепатит/жълтеница

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Редки:* обрив, сърбеж, алоpecia

#### Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения:

*Редки:* миопатия, рабдомиолиза, миалгия, мускулни спазми

#### Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:

*Рядко:* астения

Изявен синдром на свръхчувствителност се съобщава рядко. Той включва някои от следните симптоми: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия,





дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, фебрилитет, зачервяване на лицето, диспнея и неразположение.

#### Лабораторни изследвания:

*Редки:* повишение на серумните трансминази (аланин, аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамил трансептидаза) (виж раздел 4.4 Влияние върху черния дроб), повишена алкална фосфатаза, повишени серумни нива на серумна креатинин киназа (СК), получена от скелетната мускулатура (виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

#### **4.9. Предозиране**

Досега са съобщени няколко случая на предозиране, максималната погълната доза е била 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение при предозиране. В такъв случай се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

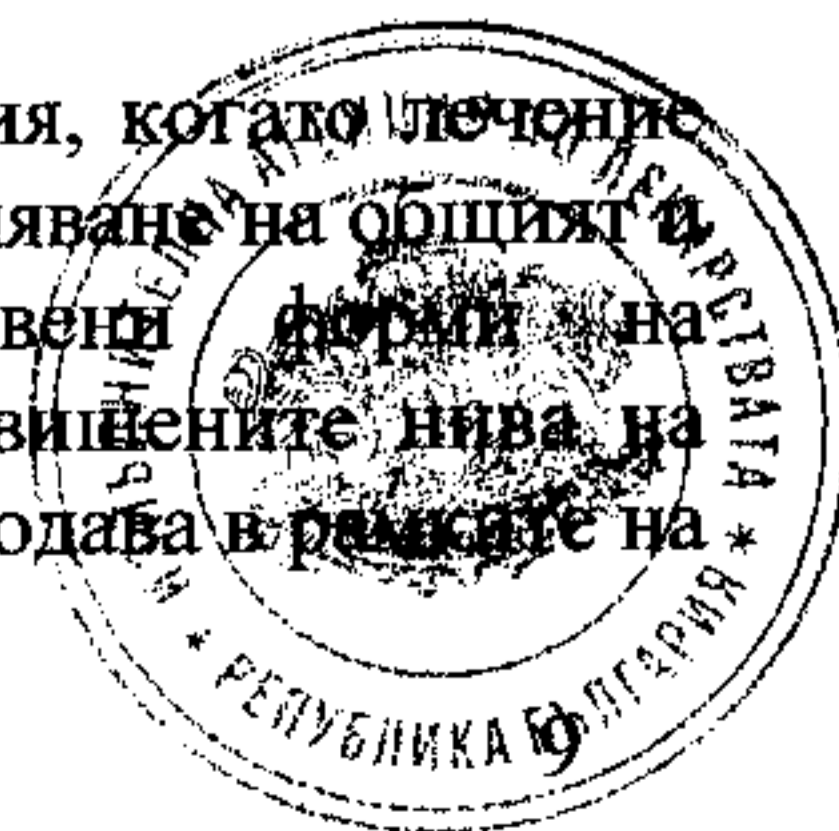
Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG - CoA редуктазата  
АТС код: C10AA01

След перорално приемане на симвастатин, който е неактивен лактон, той се хидролизира до съответната  $\beta$ -хидроксикиселинна форма. Това е основният метаболит и е мощен инхибитор на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктаза. Този ензим катализира ранен и скоростноопределящ етап в биосинтеза на холестерол. Като резултат от това Симвастатин Озон намалява общият плазмен холестерол, липопротеидният холестерол с ниска плътност (LDL) и липопротеидният холестерол с много ниска плътност (VLDL). При това липопротеидният холестерол с висока плътност (HDL) се увеличава и плазмените триглицериди намаляват при лечение със симвастатин.

Активната форма на симвастатин е специфичен инхибитор на (HMG-CoA) редуктазата ензим, който катализира превръщането на (HMG-CoA) до мевалонат. Тъй като това превръщане е на ранен етап в цикъла на биосинтез на холестерола, не трябва да се очаква, че терапията със Симвастатин Озон може да предизвика натрупване на потенциално токсични стероли. Допълнително HMG-CoA се метаболизира лесно обратно до ацетил CoA, който участва в много биосинтетични процеси в тялото.

При проучванията, провеждани с животни, след перорално приемане симвастатин е показал висока селективност към черния дроб, в който той достига значително по-високи концентрации, отколкото в другите органи. Симвастатин претърпява екстензивна първоначална екстракция в черният дроб, където е неговото основно място на действие, с последващо отделяне на лекарствения продукт с жлъчката. Наличността на активната форма на симвастатин в общото кръвообращение на човека след приемане на орална доза е било установено, че е под 5 %. Около 95 % се свързват с плазмените протеини.

Симвастатин е проучван при лечение на първична хиперхолестеролемия, когато лечение чрез диета не е достатъчно. Той е показал висока ефективност при намаляване на общият LDL холестерол при хетерозиготна фамилна или не-наследствена първична хиперхолестеролемия и при смесена хиперхолестеролемия, когато повишените нива на холестерол биха били причина за безпокойство. Значим отговор се наблюдава в рамките на



2 седмици, а максимален терапевтичен отговор се наблюдава в период от 4 до 6 седмици. Отговорът се запазва по време на лечението. Демонстрирано е, че когато лечението със симвастатин се прекрати, общото ниво на холестерол се връща на нивата преди започване на лечението.

Участието на LDL холестерола в атерогенезата е добре документирано в клиничните и патологични проучвания, както и в много експерименти с животни. Епидемиологичните проучвания показват, че високото ниво на LDL холестерол и ниското на HDL холестерол са двата рискови фактора за коронарно сърдечно заболяване.

В табл. 1 са показани резултатите от 3 различни проучвания, които описват въздействието на симвастатин върху пациенти с първична хиперхолестеролемия.

Таблица 1  
Дозов отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия  
(Среден процент на промяна спрямо основното ниво след 6-24 седмици)

Лечение	N	Общ холестерол	LDL холестерол	HDL холестерол	Триглицериди*
Сравнително лечение с ниски дози					
5 mg **	109	- 19	- 26	10	-12
10 mg **	110	- 23	- 30	12	-15
Scandinavian Simvastatin Survival Study					
Placebo	2 223	- 1	- 1	0	3
20 mg**	2 221	- 28	- 38	8	- 15
Сравнително проучване с високи дози					
40 mg **	433	-31	- 41	9	-18
80 mg **	664	-36	- 47	8	- 24

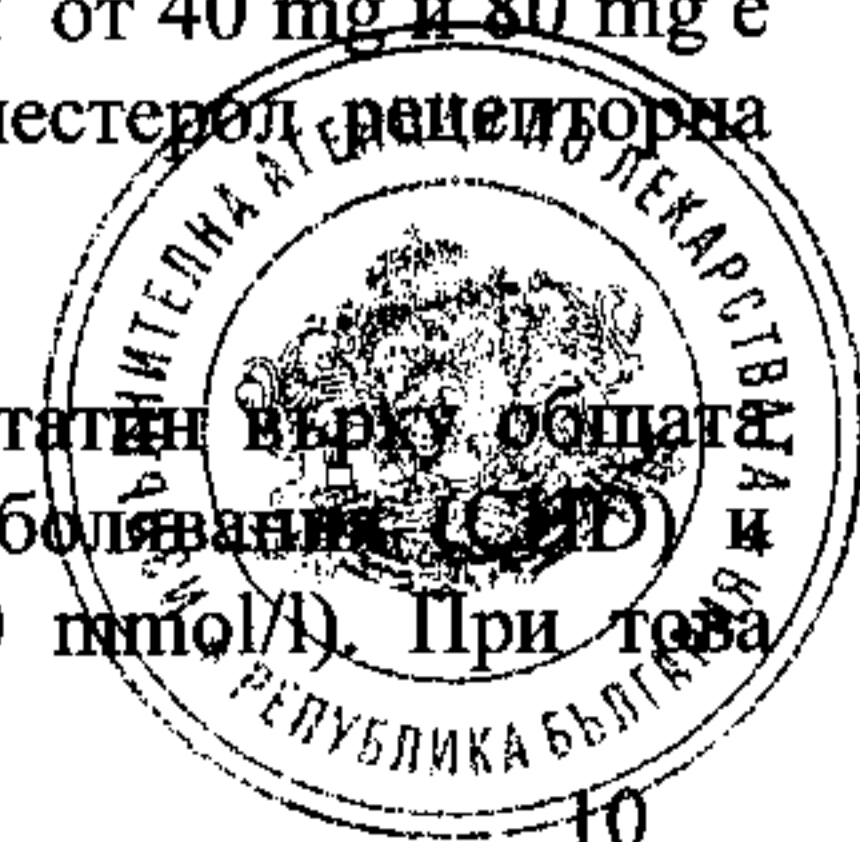
\* Процент на средна промяна

\*\* Вечерта

Една трета от пациентите достигат 53 % или по-голямо намаление на LDL холестерола с доза от 80 mg. Процентът на намаление на LDL холестерола като цяло е независим от изходното ниво. Обратно, процентът на намаление на триглицеридите е свързан с него. От 664-те пациенти произволно лекувани с 80 mg, 457 пациенти с плазмена концентрация на триглицеридите < 2.25 mmol/l (200 mg/dl) достигат намаление от 21 % , докато при 189 пациенти с хиперглицеридемия (>2.25 mmol/l) средното намаление в нивото на триглицеридите е 36 %. При тези проучвания, пациенти с концентрация на триглицеридите >4 mmol/l (350 mg/dl) са изключвани.

В контролирано клинично проучване, 12 пациента на възраст от 15 до 39 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са приемали 40 mg симвастатин като еднократна дневна доза или 40 mg като три дневни дози, или 80 mg три пъти дневно. Средното намаление на LDL холестерола при групите приемали дози от 40 mg и 80 mg е съответно 4 % и 25 %. При един пациент с дефицит на LDL холестерол рецепторна функция, редуцията е 41 % при доза 80 mg.

При Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ефектът на симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациенти с коронарни сърдечни заболявания (CHD) и изходни нива на общия холестерол от 212 – 309 mg/dl (5.5 – 8.0 mmol/l). При това



многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, пациенти с предишна ангина или инфаркт на миокарда са лекувани стандартно с диета и симвастатин 20 – 40 mg на ден (n=2 221) или плацебо (n=2 223) за средна продължителност от 5.4 години. По време на проучването, лечението със симвастатин води до намаляване на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите съответно с 25 %, 3 % и 10 %, и средно увеличаване на HDL холестерола от 8 %. Симвастатин чувствително намалява риска от смъртност с 30 %, p=0.0003 (182 смъртни случая в групата лекувани с плацебо). Рискът от смъртност при CHD е значително намален с 42 %, p=0.00001 (111 към 189). Симвастатин също намалява риска при провеждани миокардни реваскуларизационни процедури (присаждане на коронарен артериален байпас или кожна транслуминална коронарна ангиопластика) с 37 % p<0.00001 (252 спрямо 383 пациенти). Освен това симвастатин намалява риска от фатални цереброваскуларни събития (удар и кратковременни исхемични атаки) с 28 % (p=0.003, 75 към 102 пациенти). Няма значителна разлика между двете групи по отношение на кардиоваскуларна смъртност.

Симвастатин намалява риска от сериозни коронарни нарушения, като намалява съдържанието на общия и LDL холестерол до базисни нива. Рискът от смъртност е значително намален при пациенти над 60 години – с 27 % и при пациенти под 60 години с 37 % (p<0.01 в двете възрастови групи). Поради това, че са установени само 53 смъртни случая при жени, ефекта на симвастатин върху смъртността при жените не е адекватно оценен. Все пак, симвастатин намалява риска от значими коронарни събития с 34 % (p=0.012), 60 към 91 жени с едно или повече събития). При пациенти с диабет, риска от значими коронарни събития е редуциран с 55 %, p=0.002 (24 към 44 пациенти).

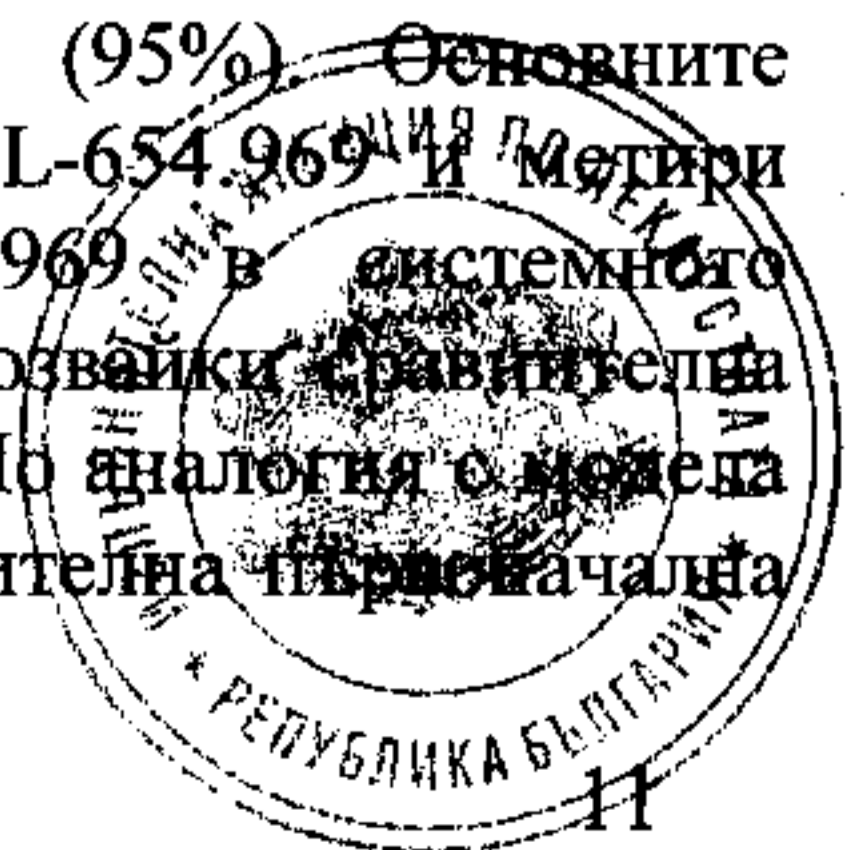
В многоцентрово, плацебо-контролирано проучване на 404 пациенти, използващи количествена коронарна ангиография, симвастатин намалява прогресията на коронарната атеросклероза, намалява развитието на нови поражения и нови общи запушвания, докато при пациенти лекувани с обичайни средства, коронарните атеросклеротични поражения постепенно се влошават за период от 4 години.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който лесно се хидролизира *in vivo* до съответна бета-хидроокси киселина, L-654.969 силен инхибитор на HMG-CoA редуктаза. Инхибирането на HMG-CoA редуктаза е в основата на анализите във фармако-кинетичните проучвания на метаболитите (активните инхибитори) на бета-хидроокси киселината и последваща основна хидролиза, активни плюс латентни инхибитори (обща инхибитори) в плазма след прилагане на симвастатин.

При изучаване на отделянето чрез белязан с <sup>14</sup>C симвастатин, 100 mg (20 µCi) от лекарствения продукт, погълнато като капсули (5 x 20 mg) са събирани в кръв, урина и екскременти. Тринадесет процента от радиоактивността беше открита в урината и в 60 % в екскрементите. Последната представлява абсорбирано лекарствено вещество, еквивалентно на отделеното в жлъчката, както и неабсорбираното лекарствено вещество. По-малко от 0.5% от дозата беше открита в урината като HMG-CoA редуктазни инхибитори. В плазмата, количеството на инхибиторите от 14 % и 28 % (активни и обща инхибитори) от AUC на общата радиоактивност означава, че повечето от химичните съединения са неактивни или или слаби инхибитори.

Симвастатин и L-654.969 се свързват към плазмения протеин (95%). Основните метаболити на симвастатин, присъстващи в човешката плазма са L-654.969 и метири допълнителни активни метаболита. Бионаличността на L-654.969 в системното кръвообращение след орален прием на симвастатин се оценява използвайки сравнителна доза от L-654.969, намерената стойност е по-малка от 5% от дозата. По аналогия с модела на кучетата, симвастатин се абсорбира добре и претърпява продължителна първоначална





екстракция в черния дроб, където е основното място на действие, с последваща екскреция в жлъчката. Като заключение може да се каже, че наличността на активното лекарство в общото кръвообращение е малка.

При изучаване на пропорционални дози, използвайки такива от 5, 10, 20, 60, 90 и 120 mg, не се наблюдава значително отклонение от линейността на AUC инхибиторите в общото кръвообращение с нарастване на дозата. По отношение на скоростта, плазменият профил на инхибиторите не се повлиява, когато симвастатин се приема непосредствено преди ядене.

Фармакокинетиката на единични и многократни дози от симвастатин доказват, че няма натрупване след многократен прием. При всички по-горни фармако-кинетични проучвания максималната плазмена концентрация на инхибиторите се получава от 1.3 до 2.4 часа след приема на дозата.

В проучване, проведено при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазмените концентрации на общите инхибитори след еднократна доза HMG-CoA редуктазни инхибиториса приблизително двойни спрямо здрави доброволци.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Оралната LD<sub>50</sub> доза на симвастатин при мишки е приблизително 3,8 g/kg, а при плъхове е приблизително 5 g/kg.

Прилагане на високи дози от симвастатин и сходни аналози към различни животински видове води до разнообразни промени в някои тъкани. Тези промени не са неочаквани, с оглед на използваните високи дози, активността на тези лекарства при инхибирането на синтеза на мевалонат и основната роля на таргетния ензим в поддържането на клетъчната хомеостаза. Множеството данни, получени от тези промени показват, че те представят завешен биохимичен ефект на тези лекарства във високия край на кривата доза-ефект. Така, марфологичните промени в черния дроб на плъхове, плоско-епителна хиперплазия на стомаха на плъхове и мишки и чернодробна токсичност при зайци показват зависимост от инхибирането на HMG-CoA редуктазата.

Мускулна некроза е установена в едно проучване на плъхове, на които е давано 90 mg/kg на ден, но това е била летална доза.

#### *Репродуктивност и развитие и токсичност на плода*

Максималната поносима доза симвастатин при плъхове и зайци не предизвиква увреждане на плода, нито има ефект върху плодовитостта им, репродуктивните функции или развитието на новороденото.

Други проучвания показват, че инхибирането на HMG-CoA редуктаза може да предизвика увреждания на плода, поради намаленото ниво на мевалонова киселина при развиващият се зародиш.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**



**Ядро:** Лактоза монохидрат, Микрокристална целулоза, Прежелатинизирано нишесте 1500, Бутилхидроанизол, Аскорбинова киселина, Лимонена киселина, Силициев диоксид колоидален, Талк, Магнезиев стеарат, Етанол 96 °\*, Пречистена вода \*

**Филмово покритие:** Хидрооксипропилметил целулоза (Pharmacoat 606), Хидрооксипропилметил целулоза (Methocel E15 LV Premium), Железен оксид червен (E 172) , Железен оксид жълт (E172), Триетилцитрат, Титанов диоксид (E 171), Повидон К-30, Пречистена вода \*

\* отстраняват се по време на производството

## **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3. Срок на годност**

3 (три) години

## **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30° С, в оригинална опаковка.

## **6.5. Данни за опаковката**

За Симвастатин Озон от 10 mg, 20 mg и 40 mg - блистери от PVC/PVDC/Al по 28 бр. филмирани таблетки

За получаване на доза от 5 mg таблетката от 10 mg се счупва по продължение на делителната черта.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**LABORMED PHARMA S.A.**

Splaiul Independentei, Nr. 319E, sector 6, Bucuresti

Румъния

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Симвастатин Озон 10 mg филмирани таблетки: 20050480

Симвастатин Озон 20 mg филмирани таблетки: 20050481

Симвастатин Озон 40 mg филмирани таблетки: 20050482

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

13/10/2005

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

23/11/2009

