

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симвастатин AL 10 mg филмирани таблетки
Simvastatin AL 10 mg film-coated tablets

Симвастатин AL 20 mg филмирани таблетки
Simvastatin AL 20 mg film-coated tablets

Симвастатин AL 40 mg филмирани таблетки
Simvastatin AL 40 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	П - 7023, 25. 02. 2010
Одобрено	47/ 08.02.10
ру - 20040689	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Симвастатин AL 10

Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg симвастатин (simvastatin)

Симвастатин AL 20

Всяка филмирана таблетка съдържа: 20 mg симвастатин (simvastatin)

Симвастатин AL 40

Всяка филмирана таблетка съдържа: 40 mg симвастатин (simvastatin)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Симвастатин AL 10

Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно означение „SVT“ и „10“.

Симвастатин AL 20

Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно означение „SVT“ и „20“.

Симвастатин AL 40

Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно означение „SVT“ и „40“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия в комбинация с диетични мерки, когато повлияването от спазване на диета и други нефармакологични мерки (напр. физическо натоварване или намаляване на теглото) е недостатъчно.



Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия в комбинация с диетични мерки и друго липидо-понижаващо лечение (напр. LDL- афереза) или ако такова лечение е неподходящо.

Сърдечно-съдова профилактика

Понижаване на смъртността от сърдечносъдови инциденти и заболяемостта при пациенти с изявено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или захарен диабет съпроводени, както с нормални така и с повишени холестеролови нива, като допълнение към коригирането на други рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (вж. т.5.1.).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Перорално

Препоръчителна схема на дозиране

Дозировката може да варира от 5- 80 mg/дневно приемани перорално, като еднократна доза вечер. Ако е необходимо адаптиране на дозата то трябва да се извършва на интервали не по-малки от 4 седмици до достигането на максималната еднократна доза от 80 mg, приемана еднократно вечер. Дозата от 80mg симвастатин се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Преди началото на лечение със симвастатин, пациентите трябва да се подложат на стандартна холестерол-понижаваща диета, която трябва да се продължи и по време на лечението със симвастатин.

Обичайната начална доза е 10 - 20 mg/ден, приета еднократно вечер. При пациенти нуждаещи се от силно понижаване на LDL-C (повече от 45%) лечението може да започне с дози от 20-40 mg дневно, приемани еднократно вечер. Ако е необходимо адаптиране на дозата то трябва да се извършва по описания по-горе начин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

На базата на резултатите от контролирано клинично проучване препоръчителната дневна доза симвастатин е 40 mg/дневно приемана вечер или 80 mg дневно (приемани в три отделни дози – 20mg, 20 mg и 40 mg вечер). Симвастатин може да бъде прилаган в допълнение към друго липидо-понижаващо лечение (напр. LDL афереза) при тези пациенти или ако такова лечение не е налично.

Сърдечно-съдова профилактика

Обичайната начална доза е 20 mg до 40 mg дневно, която се приема еднократно вечер при пациенти с висок риск от коронарно сърдечно заболяване (КСЗ, с или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия може да бъде започната едновременно с липид-понижаваща диета и други немедикаментозни мерки (напр. физически натоварвания). Ако е необходимо адаптиране на дозата то трябва да се извършва по описания по-горе начин.

Придружаващо лечение

Симвастатин е ефективен самостоятелно или в комбинация със селестиванти на жлъчните киселини (холестирамин, колестипол). При едновременно лечение с



холестерол-понижаващи медикаменти като холестирамин и колестипол, симвастатин трябва да се приема най-малко два часа преди или четири часа след приемането на тези лекарства, за да се избегне намаляване на абсорбцията на симвастатин. При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати (с изключение на фенофибрат) или ниацин, приеман в намаляващи липидите дози (≥ 1 g дневно), едновременно със симвастатин, максималната препоръчвана доза е 10 mg симвастатин дневно.

При пациенти приемащи едновременно амиодарон или верапамил едновременно със симвастатин, максималната препоръчвана доза не трябва да превишава 20 mg симвастатин дневно (виж 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Бъбречна недостатъчност

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) дози, превишаващи 10 mg дневно, трябва внимателно да бъдат обсъдени и ако се приеме, че са необходими, да бъдат прилагани с голямо внимание (виж 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

Употреба при деца и юноши

Употребата на симвастатин при деца не се препоръчва, т.к. ефикасността и безопасността при деца все още не е установена (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

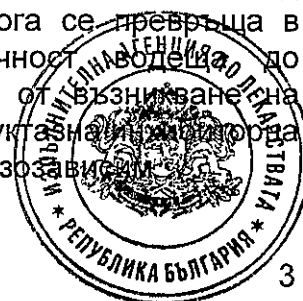
4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или към някое от помощните вещества
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази
- Бременност и кърмене (виж т. 4.6. Бременност и кърмене).
- Едновременна употреба на силни СYP3A4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

Симвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата понякога причинява миопатия проявяваща се с мускулна болка, болезненост или слабост, свързани с повишаване нивата на креатин фосфокиназата повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата. Миопатията понякога се превръща в рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, до миоглобинурия и много рядко до фатален изход. Рискът от възникване на миопатия нараства с увеличаване на нивата на HMG-CoA редуктазна активност в плазмата. Рискът от миопатия /рабдомиолиза е дозозависим.



Честотата по време на клинични изпитвания, при които пациентите са били внимателно наблюдавани и някои взаимодействия лекарствени продукти са били изключени е била приблизително 0,03% при доза от 20 mg; 0,08% за 40 mg и 0,4% за 80 mg.

Измерване на креатинкиназа

Измерването на ензима креатинкиназа не трябва да се извършва непосредствено след тежки физически натоварвания или при наличие на други причини, повишаващи нивата на креатинкиназата, т.к. това ще затрудни правилното интерпретиране на получените стойности. Ако нивата на креатинкиназа са увеличени значително над базовите стойности ($> 5xULN$), измерването трябва да се повтори след 5 до 7 дни, за да се потвърдят получените резултати.

Преди началото на лечението

Всички пациенти започващи лечение със симвастатин, или пациенти, при които се повишава дозата на симвастатин, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия и съветвани да информират веднага лекуващия лекар в случай на необяснима мускулна чувствителност, болезненост или слабост.

Особено внимание трябва да се обърне на пациентите с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. С оглед установяване на референтната базисна стойност на креатинкиназата, стойностите ѝ трябва да се измерват преди началото на лечението при следните случаи:

- пациенти в старческа възраст (>70 години)
- бъбречна недостатъчност
- неконтролиран хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- проявявана в миналото мускулна токсичност към статини или фибрати
- злоупотреба с алкохол

При такива ситуации трябва да се прецени съотношението очаквана полза/възможен риск, като се препоръчва клинично наблюдение.

При пациенти имали вече мускулни смущения по време на лечение с фибрат или статини, лечението с друго лекарство от същия клас трябва да се започва с особено внимание.

Ако стойностите на креатинкиназата са увеличени значително ($> 5xULN$) над базовите стойности, лечението не трябва да се започва.

По време на лечението

Ако по време на лечението се появят мускулни болки, мускулна слабост или спазми, трябва да се измерят стойностите на креатинин киназата. Ако стойностите са значително увеличени в отсъствието на тежки физически натоварвания ($>5xULN$), лечението трябва да се преустанови.

Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и ако стойностите на креатинкиназата са под $5xULN$, може да се вземе решение за преустановяване на лечението.

Ако се подозира или диагностицира наличието на миопатия лечението със симвастатин трябва да се преустанови. Ако симптомите изчезнат и стойностите на креатинкиназата се върнат до нормалните, лечението със симвастатин или алтернативен статин може да се поднови с най-ниската доза и с необходим контрол.

Лечението със симвастатин, трябва да бъде временно спряно няколко дни преди големи планови операции и при настъпване на някакво съществено остро хирургично или друго медицинско състояние.



Мерки за намаляване риска от миопатия причинен от лекарствени взаимодействия (вж. също т.4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава значително при едновременна употреба на симвастатин със силни инхибитори на CYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин HIV-протеазни инхибитори, нефазодон), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. т. 4.2). Рискът от миопатия и рабдомиолиза също нараства при едновременна употреба на други фибрати, липидо-понижаващи дози (≥ 1 g/ден) ниацин или при едновременна употреба на amiodarone или verapamil с високи дози симвастатин (вж. т. 4.2. и т.4.5.). Налице е също и слабо увеличаване на риска при едновременната употреба на diltiazem със симвастатин 80 mg.

Следователно, относно CYP3A4 инхибиторите, едновременната употреба на симвастатин и итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон са противопоказани (виж т.4.3. и т.4.5.). Ако липсва алтернатива на лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, или телитромицин лечението със симвастатин трябва временно да се спре, докато трае курса на лечение с тези лекарствени продукти. Освен това, трябва да се обърне внимание при комбинирането на симвастатин с някои други слаби CYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. т. 4.2. и т.4.5.) Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

При пациенти, приемащи едновременно циклоспорин, даназол, гемфиброзил или липидо – понижавачи дози ниацин (≥ 1 g/дневно), дозирането на симвастатин не трябва в общия случай да превишава 10 mg дневно.

Едновременното приложение на симвастатин с гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако се очаква ползата да превишава риска от комбинираната употреба на тези лекарства.

Ползата от комбинираното прилагане на симвастатин 10 mg/дневно с други фибрати (с изключение на фенофибрат), ниацин или циклоспорин трябва да бъде внимателно преценена по отношение на потенциалния риск от използването на тези комбинации (вж. т.4.2. и т.4.5.).

Трябва да се обърне внимание при предписване на фенофибрат едновременно със симвастатин, т.к всеки от двата лекарствени продукта може да доведе до миопатия и при самостоятелното им приложение.

Едновременното приложение на симвастатин в дози над 20 mg/дневно с амиодарон или верапамил трябва да се избягва, освен, ако очакваната клинична полза превишава повишения риск от миопатия (вж. т. 4.2. и т.4.5.).

Пациенти, при които се налага едновременно лечение със симвастатин и фусидова киселина, трябва да бъдат внимателно наблюдавани (виж точка 4.5). Може да се наложи временно прекратяване на лечението със симвастатин.

Чернодробни ефекти

При клинични проучвания преходно увеличение (до $> 3 \times \text{ULN}$) на нивата на серумните трансминази са наблюдавани при някои възрастни пациенти приемащи симвастатин.

Когато терапията със симвастатин е била прекъсвана или преустановявана при тези пациенти нивата на серумните трансминази обикновено са се нормализавали бавно до стойностите от преди започване на лечението



Препоръчително е провеждане на чернодробни функционални проби преди започване на лечението, както и след неговото приключване, когато това е клинично показано.

Пациенти титрирани до достигане на доза от 80 mg трябва да бъдат изследвани преди започването на титрирането, три месеца след титрирането до доза от 80 mg и периодично след това (напр. на 6 месеца) за първата година на лечението.

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които е наблюдавано покачване на серумните нива на трансaminaзите и при такива пациенти изследването би трябвало да се повтори своевременно и след това да се повтаря достатъчно често. Ако нивата на трансaminaзите показват тенденция за повишаване, особено, ако те се повишат до три пъти над горната граница на нормата и персистират, прилагането на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Този продукт трябва да се използва с внимание при пациенти консумиращи значителни количества алкохол.

Като при други липидо-понижаващи лекарства, умерено ($< 3 \times \text{ULN}$) повишаване на нивата на серумните трансaminaзи е било съобщавано по време на терапия със симвастатин. Тези промени са се появявали скоро след началото на терапията със симвастатин, били са често преходни и не са били съпроводени от никакви симптоми, поради което не се е наложило прекъсване на лечението.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с интерстициално белодробно заболяване трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

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

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидо - понижаващи лекарствени продукти, които могат да предизвикат миопатия при самостоятелното им приложение.

Рискът от миопатия, вкл. рабдомиолиза нараства по време на едновременното приложение с фибрати и ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g/дневно). В допълнение съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил водещо до увеличаване на плазмените нива на симвастатин (вж. по-долу Фармакокинетични взаимодействия и т.4.2. и т.4.4).

Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно няма доказателства, че рискът от поява на миопатия превишава сумата от индивидуалните рискове при приложение на всеки от лекарствените продукти самостоятелно.

Съответни фармакокинетични данни и данни за лекарствената безопасност не са налични за другите фибрати.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия включващи CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Силните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата по време на терапията със симвастатин. Такива инхибитори са итразавиндол



кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори и нефазодон. Едновременното прилагане на итраконазол води до повече от 10-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина (активният метаболит бета-хидроксикиселина). Телитромицин предизвиква 11-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина.

Заради това, комбинации с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори и нефазодон са противопоказни. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин не може да се избегне, терапията със симвастатин трябва да се спре по време на лечението с тези продукти. Внимание се изисква при комбинирането на симвастатин с някои други слаби CYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. т.4.2. и т.4.4.).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на циклоспорин особено с високи дози на симвастатин (вж. т.4.2. и т.4.4.). Поради това дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти получаващи съпътстваща терапия с циклоспорин.

Въпреки, че механизмът не е напълно ясен, циклоспорин повишава AUC на симвастатиновата киселина вероятно чрез инхибиране на CYP3A4.

Даназол

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на даназол с високи дози на симвастатин (вж. т.4.2. и т.4.4.).

Гемфиброзил

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина 1,9 пъти, вероятно поради инхибиране на пътя на глюкоронидиране (вж. т.4.2. и т.4.4.).

Амиодарон и Верапамил

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на амиодарон или верапамил особено с високи дози на симвастатин (вж. т.4.4.). При текущо клинично проучване, миопатия е била докладвана при 6% от пациентите приемали симвастатин 80 mg и амиодарон. Анализ на данни получени при клинично проучване показват приблизително 1% че от миопатия при пациенти приемали симвастатин 40 или 80 mg и верапамил.

При проведено фармакокинетично изследване, едновременното приложение на верапамил води до 2,3-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина вероятно чрез инхибиране на CYP3A4.

Поради това, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/дневно при пациенти получаващи съпътстващо лечение с амиодарон или верапамил, освен, ако очакваната клинична полза превишава увеличавания риск от миопатия и рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализ на наличните клинични изследвания сочи 1% честота при пациенти приемали симвастатин 80 mg и дилтиазем. Рискът от миопатия при пациенти приемащи симвастатин 40 mg не е бил увеличен при едновременното приложение на дилтиазем (вж. т.4.4.).

При проведено фармакокинетично изследване, едновременното приложение на



дилтиазем води до 2,7-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Поради това, дозата на симвастатин не трябва да превишава 40 mg/дневно при пациенти получаващи съпътстващо лечение с дилтиазем, освен, ако очакваната клинична полза превишава увеличения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Взаимодействие с фусидова киселина

Рискът от миопатия може да се повиши при едновременно приложение на фусидова киселина със статини, включително симвастатин. Съобщавани са изолирани случаи на рабдомиолиза. Може да се наложи временно спиране на лечението със симвастатин.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, инхибиращи цитохром P450 3A4. Едновременното приемане на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин води до 7-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер също води до 1,9-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина. Приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да се избягва поради тази причина.

Перорални антикоагуланти

При две клинични проучвания, едното при здрави доброволци и другото при хиперхолестеролемични пациенти, симвастатин 20-40 mg дневно умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиново време (стойността на INR) се повишава от 1,7 до 1,8 при доброволците и от 2,6 до 3,4 при пациентите. Има съобщения за много редки случаи на повишени стойности на INR. При пациенти приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди началото на лечението със симвастатин и достатъчно често в началото на лечението, за да се потвърди, че съществена промяна в протромбиновото време не е настъпила. Когато се установи стабилно протромбиново време, то трябва да се мониторира през обичайните за пациенти на кумаринови антикоагуланти интервали. Ако дозата на симвастатин се промени или преустанови същата процедура трябва да се повтори. Лечението със симвастатин не е свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Ефекти на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин няма инхибиращ ефект върху цитохром P450 3A4. Ето защо не се очаква симвастатин да повлиява плазмената концентрация на лекарства, метаболизиращи се чрез цитохром P450 3A4.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

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

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма данни за проведени контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени. Има редки съобщения за вродени аномалии вследствие на вълнаточна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. При направен анализ на приблизително 200 бременни жени изложени по време на първия триместър



бременността на симвастатин или друг сходен HMG-CoA-редуктазен инхибитор честотата на вродени аномалии е сравнима с тази на общата популация.

Броят на проследените бременности е бил статистически значим, за да се изключат 2,5 пъти или по-голямо нарастване на вродени аномалии над фоновото разпространение.

Все пак, няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациенти приемали симвастатин или друг сходен HMG-CoA-редуктазен инхибитор се различава от тази, наблюдавана в общата популация. Лечението на майката със симвастатин може да доведе до редуциране на нивата на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза при зародиша.

Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на лечението с понижаващи липидите лекарствени продукти по време на бременност има малко влияние върху продължителния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тази причина симвастатин не трябва да се използва при жени, които са бременни опитват да забременеят или подозират бременност. Лечението със симвастатин трябва да се преустанови по време на бременността или докато се потвърди, че жената не е бременна (вж. т.4.3.).

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в майчиното мляко и поради потенциалния риск от тежки нежелани лекарствени реакции върху децата, жените приемащи симвастатин не трябва да кърмят своите деца (вж. т.4.3.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин няма или има незначително влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Все пак при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че при постмаркетинговите наблюдения при лечение със симвастатин в редки случаи е съобщавано за замаяност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, които са били докладвани по време на клинични изпитвания и /или постмаркетингови наблюдения, са категоризирани на базата на оценка на тяхната честота при големи, дългосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания включващи HPS (Heart protection study) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с 20,536 и 4,444 пациенти (вж. т.5.1.). При HPS са били регистрирани само сериозни нежелани лекарствени реакции, като миалгия, повишени нива на серумните трансаминизи и креатинкиназата. За 4S всички нежелани лекарствени реакции изброени по-долу са били записвани. В случаите, когато честотата на нежеланите лекарствени реакции към симвастатин е по-ниска или подобна на плацебо в тези проучвания и е била налице сходна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани реакции са категоризирани като „редки“.

При HPS (вж. т.5.1.) включващо 20,536 пациенти лекувани с 40 mg/дневно симвастатин (n= 10,269) или плацебо (n= 10,267) профилите на безопасност са сравними между пациенти лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти, приемали плацебо в продължение на средно 5 години от проучването. Процентите на преустановяване на лечението в резултат на нежелани реакции са сравними (4,8% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg сравнени с 4,7% при пациенти лекувани с плацебо). Честотата на миопатия е била < 0,1% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg. Увеличени трансаминизи



повторен тест) се срещат при 0,21% (n=21) от пациентите лекувани със симвастатин 40 mg в сравнение с 0,09% (n=9) при пациенти лекувани с плацебо. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана както следва: Много чести (>1/10); Чести (\geq 1/100, <1/10); Нечести (\geq 1/1000, <1/100); Редки (\geq 1/10000, <1/1000); Много редки, (<1/10000); вкл. изолирани случаи

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие; парестезия; замаяност; периферна невропатия

Много редки: Нарушения в паметта

Психични нарушения

Много редки: инсомния

Стомашно-чревни нарушения

Редки: констипация; коремна болка; метеоризъм, гадене; диария; гадене; повръщане; панкреатити

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 (вж. т.4.4.); миалгия; мускулни крампи

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Астения

Предполагам синдром на свръхчувствителност е бил докладван рядко и включва някои от следните признаци: ангиоедем; лупус - подобен синдром, полимиалгия ревматика, дерматомиозит, васкулит; тромбоцитопения, еозинофилия, увеличен повишени нива на С-реактивен протеин, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея, физическо неразположение.

Лабораторни изследвания

Редки: увеличени серумни трансаминази (аланин аминотрансфераза; аспартат аминотрансфераза; γ - глутамил трансептидаза) (вж. т. 4.4. Чернодробни ефекти); увеличена алкална фосфатаза; увеличение в серумните нива на креатинкиназата (вж. т. 4.4.);

Следните нежелани реакции са съобщавани при употребата на някои статини:

- Нарушения на съня, включително инсомния и кошмари
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване при продължително лечение (виж точка 4.4)



4.9. Предозиране

Има докладвани няколко случая на предозиране; максималната приета доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Не е налично специфично лечение в случай на предозиране. В такъв случай се прилагат симптоматични и поддържащи мерки, които трябва да бъдат адаптирани към състоянието на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG CoA редуктазни инхибитори.

ATC-Code: C10AA01

След перорален прием, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната активна форма - бета-хидрокси киселина, която притежава силна активност при инхибиране на HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG CoA в мевалонат, ранен и скоростолимитиращ стадий в биосинтезата на холестерол.

Симвастатин понижава нормалните и повишени LDL-C концентрации. LDL се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира основно от LDL рецептор притежаващ висок афинитет. Механизмът на LDL понижаващия ефект на симвастатин може да включва както намаление на VLDL - холестероловата (VLDL-C) концентрация така и индукция на LDL рецептора, водещо до понижено производство и повишен катаболизъм на LDL-C.

Аполипопротеин В също понижава значително своите стойности по време на лечението със симвастатин. В добавка симвастатин умерено увеличава HDL-C и понижава плазмените TG. В резултат на тези промени съотношенията на общия холестерол към HDL-C и LDL към HDL-C са понижени.

Висок риск от коронарно сърдечно заболяване (КСЗ) или съществуващо коронарно сърдечно заболяване

По време на Heart protection study (HPS), ефектите на терапията със симвастатин са били оценени при 20,356 пациенти (на възраст от 40 до 80 години), с или без хиперлипидемия с коронарно сърдечно заболяване, друго оклузивно артериално заболяване или захарен диабет. При това изследване 10,269 пациенти са били лекувани със симвастатин 40 mg/дневно и 10,267 са приемали плацебо при средна продължителност 5 години.

В началото на проучването 6,793 пациенти (33%) имат LDL-C нива под 116 mg/dL; 5,063 пациенти (25%) имат нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL и 8,680 пациенти (42%) имат нива по-високи от 135 mg/dL. Лечението със симвастатин 40 mg/дневно сравнено с плацебо значително понижава риска от обща смъртност (1328 [12,9%] за пациенти лекувани със симвастатин срещу 1507 [14,7%] за пациенти приемали плацебо; $p=0.0003$), води до 18% понижаване при коронарната смъртност (587 [5,7%] срещу 707 [6,9%]; $p=0.0005$; понижаване на абсолютния риск с 1,2%). Понижаването на смъртността от извън сърдечно-съдови причини не достига статистическа значимост. Симвастатин понижава също риска от поява на големи коронарни инциденти (КСЗ-смъртност нефатален миокарден инфаркт) с 27% ($p<0,0001$).

Освен това симвастатин намалява риска от коронарни реваскуляризацисни процедури (аортно-коронарен артериален байпас или перкутантна транслюминална коронарна ангиопластика) и периферни и други не -



реваскуларизационни процедури с 30% ($p < 0.0001$) и 16% ($p = 0.006$), респективно. Симвастатин понижава риска от инсулт с 25% ($p = 0,0001$), обясняващо 30% понижение в честотата на исхемичния инсулт ($p < 0,0001$).

В добавка при подгрупата на пациенти страдащи от захарен диабет, симвастатин понижава риска от развитие на макроваскуларни усложнения, вкл. периферни реваскуларизационни процедури (хирургия или ангиопластика), ампутация на долните крайници, или язви на краката с 21% ($p = 0.0293$).

Пропорционалното намаляване на честотата на инцидентите е подобно при всяка изследвана подгрупа пациенти, вкл. тези без коронарно заболяване но страдащи от цереброваскуларно или периферно артериално заболяване, мъже и жени на възраст под и над 70 години при включване в проучването с наличие или отсъствие на хипертония и забележимо при тези пациенти със стойности на LDL холестерол под 3,0 mmol/l при включване в изследването.

В клинично проучване Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът от лечението със симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациента с КСЗ и изходен общ холестерол 212 до 309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/l). При това мултицентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване пациенти с ИБС или доказан клинично предишен миокарден инфаркт са били лекувани с диета, стандартно лечение и лечение със симвастатин 20-40 mg/дневно ($n=2221$) или плацебо ($n=2223$) със средна продължителност на лечението 5,4 години.

Симвастатин е понижил риска от смърт с 30% (намаляване на абсолютния риск с 3,3%). Рискът от КСЗ е бил понижен с 42% (намаляване на абсолютния риск с 3,5%). Симвастатин понижава също и риска от поява на големи коронарни инциденти (смърт от КСЗ плюс клинично доказан и „тих“ миокарден инфаркт) с 34%.

Освен това симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални цереброваскуларни инциденти (инсулт и преходни исхемични атаки) с 28%. Не е налице статистическа значима разлика при групите по отношение на смъртността от не сърдечно-съдов характер.

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 понижаване на LDL-C е било 30, 38, 41 и 47%, респективно. В проучвания с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия със симвастатин 40 и 80 mg, средното понижаване на триглицеридите е било съответно 28 и 33% (плацебо 2%), а средното нарастване на HDL-C е било съответно 13 и 16% (плацебо 3%).

5.2. Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който бързо се хидролизира *in vivo* до бета-хидрокси киселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA-редуктаза. Хидролизата протича главно в черния дроб; скоростта на хидролиза в човешката плазма е много ниска.

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира добре и претърпява екстензивен first pass метаболизъм. Метаболизмът в черния дроб зависи от черен дробен кръвен ток. Черният дроб е първото място на действие на активната форма. Биодостъпността на бета - хидрокси киселината в системното кръвообращение след перорален прием на симвастатин е по-малко от 5% от приетата доза. Максималната



плазмена концентрация на активния инхибитор се достига приблизително 1-2 часа след прилагането. Едновременното приемане на храна не повлиява абсорбцията. Фармакокинетиката на еднократно и многократно дозиране на симвастатин показва, че няма акумулиране на лекарствения продукт явяващо се след многократно дозиране.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на симвастатин и неговия активен метаболит е над 95%

Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. т.4.3. и т.4.5.). Главните метаболити на симвастатин в човешката плазма са симвастатин бета-хидроксикиселина и четири други по-малко активни метаболити. След перорален прием на радиоактивен симвастатин 13% се екскретират в урината и 60% във фекалиите за 96 часа след прилагането. Радиоактивните съединения, открити във фекалиите се състоят главно от жлъчно екскретирани метаболити и непроменен лекарствен продукт, както и от неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно прилагане на бета - хидроксикиселиният метаболит, полуживотът му е приблизително 1,9 часа. Само около 0,3% от приложената интравенозно доза се екскретира с урината под формата на инхибитори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционални изпитвания върху животни по отношение на фармакодинамика, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност, не се установяват други рискове за пациента, освен тези, които се дължат на фармакологичния механизъм.

Приложен в максимално допустими дози при плъхове и зайци симвастатин не е предизвикал малформации на зародиша и не е имал ефект върху фертилността, репродуктивната функция или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза безводна, микрокристална целулоза, прежелатинизирано царевично нишесте, бутилхидроксианизол, магнезиев стеарат, талк.

Обвивка на таблетката

Хидроксипропилцелулоза, хипромелоза, титанов диоксид (E171) .

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 3 години.

Да не се използва след изтичане на този срок.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания

6.5. Данни за опаковката

Алуминиев блистер от ПВХ /ПЕ / ПВДХ / алуминий



Симвастатин AL 10/ 20/40

Оригинални опаковки с 30 и 50 филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания. Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALIUD® PHARMA GmbH

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Германия

Tel. 0049-7333-96510

Fax 0049-7333-21499

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Симвастатин AL 10: 20040689

Симвастатин AL 20: 20040690

Симвастатин AL 40: 20040691

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

22.12.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2009

