

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. Име на лекарствения продукт**

SIMVASTATIN MEDICA 20 mg, film-coated tablets
СИМВАСТАТИН МЕДИКА 20mg, филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка филмирана таблетка SIMVASTATIN MEDICA 20 mg съдържа симвастатин 20 mg.

Помощно вещество: Лактоза монохидрат

Всяка филмирана таблетка SIMVASTATIN MEDICA 20 mg съдържа 131.6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. Точка 6.1

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Simvastatin Medica 20 mg: бежови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис SVN 20 от едната страна и гладки от другата.

4. Клинични данни**4.1. Терапевтични показания**Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата когато резултатът от диетата и други нефармакологични средства (като упажнения, намаляване на телесното тегло) е недостатъчен.

За лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата и други липидо-понижаващи средства (като LDL-афереза) или в случай, че тези средства са неподходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

За намаляване на заболеваемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с изразени атеросклеротични увреждания на сърдечно-съдовата система или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерола и като допълнително лечение при други рискови фактори и съответно кардиопротективно лечение (виж точка 5.1)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката варира от 5 до 80 mg дневно, приеман перорално като еднократна доза вечер. Ако е необходимо коригиране на дозата, това се прави на интервали не по-малко от 4

седмици, до максималната доза от 80 mg, приемана като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да спазва стандартната, с намалено съдържание на холестерол диета, която да продължи по време на лечението със Симвастатин Медика.

Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, приета еднократно вечер. Пациенти които се нуждаят от изразено понижаване на LDC-C (повече от 45%) могат да започнат с начален прием 20-40 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер. Ако е необходимо да се коригира дозата, то трябва да се провежда, както е посочено 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 на 3 отделни дози по 20 mg, 20 mg и 40 mg вечер. При такива пациенти трябва да се използва Симвастатин Медика като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (напр. LDL-афереза) или в случаи, че такова лечение е недостъпно.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Обичайната доза Симвастатин Медика е 20-40 mg дневно, приета като еднократна доза вечер при пациенти с висок риск за развитие на коронарно сърдечно заболяване (ИБС, с или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия трябва да започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако е необходимо коригиране на дозата, то трябва да се провежда, както е посочено по-горе.

Комбинирана терапия

Симвастатин Медика е ефективен при монотерапия или в комбинация със секвестранти на жлъчни киселини. Приемането на дозата следва да се прави 2 часа преди или 4 часа след прилагането на секвестранта на жлъчни киселини.

При пациенти, приемащи cyclosporine, danazol, gemfibrozil, други фибрати (с изключение на фенофибрат) едновременно със симвастатин, дозата на Симвастатин Медика не трябва да превишава 10 mg дневно.

При пациенти, приемащи Симвастатин Медика заедно с amiodarone или verapamil, дозата на simvastatin не трябва да превишава 20 mg дневно (виж. 4.4 и 4.5).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

Не е необходимо приспособяване на дозата при пациенти с умерена бъбречна

недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) доза над 10 mg дневно трябва внимателно да се обсъди и при необходимост да се прилага предпазливо.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Употреба при деца и юноши

Опитът при деца е ограничен. Симвастатин Медика не се препоръчва за употреба при деца.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или някое от помощните вещества на лекарствения продукт;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено продължително повишаване на серумните трансаминази;
- Бременност и кърмене (виж. точка 4.6. Бременност и кърмене);
- Едновременно приложение със силни инхибитори на СYP 3A4 (като итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (виж точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Симвастатин, подобно на другите инхибитори на (HMG-CoA)-редуктазата, в редки случаи може да предизвика миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване на нивото на креатин киназата (СК повече от 10 пъти над горната граница на нормалните стойности (ULN)). Понякога миопатията протича под форма на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, развиваща се вторично в следствие на миоглобинурия и в много редки случаи може да е фатална за пациента. Рискът от миопатия може да се повиши при високи нива на HMG-CoA-редуктазни инхибитори в плазмата.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. При проведени клинични проучвания, 41050 пациенти са били лекувани със симвастатин, от които 24747 (приблизително 60%) са били на това лечение поне 4 години, случаите на миопатия са приблизително 0,02%, 0,08% и 0,53% съответно при дози от 20, 40 и 80mg дневно. В тези проучвания, пациентите са били внимателно мониторираны и някои лекарства, които биха предизвикали взаимодействия са

били изключени.

Определяне на креатин киназата

Креатин киназата (СК) 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 резултатите. Ако нивата на СК са значително по-високи от нормалните стойности ($>5 \times \text{ULN}$), трябва да се проведе повторно изпитване в рамките на 5 до 7 дни за потвърждаване на резултатите.

Преди започване на лечението

Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин или такива, при които дозата симвастатин е увеличена, трябва да бъдат уведомени за риска от развитие на миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза трябва да се обърне особено внимание. За да се определи изходната референтна стойност, нивата на СК трябва да се измерят преди започване на лечението в следните случаи:

- Пациенти в старческа възраст (възраст над 70 години);
- Бъбречно увреждане;
- Неовладян хипотиреоидизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- Предходни случаи на мускулна токсичност от лечение със статини или фибрати;
- Злоупотреба с алкохол.

В такива ситуации трябва да се обсъди риска, свързан с провеждане на лечение спрямо възможните ползи за пациента, като се препоръчва клинично мониториране. Ако пациентът има анамнеза за мускулно заболяване по време на прием на фибрат или статин, лечение с друг представител от същия клас лекарствени продукти трябва да бъде назначавано с особено внимание. Ако СК нивата са значително по-високи от нормалните стойности ($>5 \times \text{ULN}$), подобно лечение не трябва да бъде започвано.

По време на лечението

Ако по време на лечението със статини се появи мускулна болка, слабост или крампи, трябва да се изследват нивата на СК на пациента. Ако се установи, че нивата са значително по-високи от нормалните ($>5 \times \text{ULN}$) при отсъствие на физическо натоварване, лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори нивата на СК да са под $5 \times \text{ULN}$, трябва да се помисли за преустановяване на лечението. Ако има съмнения за миопатия поради други причини, лечението трябва да бъде преустановено.

Ако симптомите изчезнат и нивата на СК се възстановят, следва да се обмисли

подновяване на лечението със статини или започване на лечение с алтернативен статин с най-ниска доза и непрекъснат мониторинг.

Лечението със статини трябва да бъде временно спряно няколко дни преди голяма хирургическа интервенция или при поява на сериозни медицински или хирургически последици.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикана от лекарствени взаимодействия

Рискът от развитие на миопатия или рабдомиолиза се увеличава значително при едновременното прилагане на симвастатин със силни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори, нефазодон), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (виж точка 4.2).

Рискът от развитие на миопатия или рабдомиолиза се увеличава и при едновременно приложение на други фибрати или от едновременната употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози симвастатин (виж точка 4.2 и 4.5). Рискът се увеличава до известна степен и при едновременното приложение на дилтиазем и симвастатин 80 mg.

Рискът от развитие на миопатия може да се увеличи при едновременно приложение на фузидинова киселина със статини (виж точка 4.5).

Следователно, по отношение на СYP3A4 инхибитори, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е протовопоказана (виж точки 4.3 и 4.5). В случай, че се налага лечение с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин, приемът на симвастатин трябва да се преустанови за периода на другото лечение. Освен това е необходимо повишено внимание при комбиниране на симвастатин с други по-слаби инхибитори на СYP3A4 като циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

Дневната доза на Симвастатин Медика не трябва да превишава 10 mg при пациенти, които получават циклоспорин, даназол или гемфиброзил. Комбинираното приложение на симвастатин с гемфиброзил трябва да бъде избягвано, освен ако очакваните ползи надхвърлят повишения риск от тази комбинация. Ползата от комбинираната употреба на симвастатин 10 mg дневно с други фибрати (освен фенофибрат), циклоспорин или даназол трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от такава комбинация (виж точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се обърне внимание при предписване на фенофибрат или ниацин (≥ 1 g дневно) със симвастатин, тъй като двете лекарства, приемани поотделно, могат да доведат до развитие на миопатия.

Трябва да се избягва комбинираното приложение на симвастатин в дози по-високи от 20

mg дневно при пациенти, получаващи амиодарон или верапамил, освен в случаите, когато ползата от лечението надвишава повишения риск от миопатия (виж 4.2 и 4.5). Ако се налага комбинирано приложение на фузидинова киселина и симвастатин, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны (виж точка 4.5). Може да се обмисли временно прекъсване на лечението със симвастатин.

Ефекти върху черния дроб

При клинични проучвания на възрастни пациенти, приемащи симвастатин е наблюдавано постоянно нарастване (стойности над 3 пъти повече от горната граница на нормата) на серумните трансaminaзи. При прекъсване или преустановяване на лечението със симвастатин нивата на серумните трансaminaзи обикновено се понижават до изходните стойности.

Преди започване на лечението и след това се препоръчва изследване на чернодробната функция, особено когато е клинично показано. При пациенти, които приемат дози до 80 mg трябва да се провеждат допълнителни тестове преди титриране на дозата, след титриране до 80 mg и периодично след това (напр. веднъж на половин година) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които нивата на серумните трансaminaзи се повишават, като при тях измерването трябва да се повтори веднага и да се провежда по-често. Ако се наблюдава тенденция за повишаване на нивата на серумните трансaminaзи и особено, ако повишаването е повече от три пъти над горната граница на нормата и е трайно, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено.

Лекарственият продукт трябва да се назначава с внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол.

Както и при други липидо-понижаващи средства, при лечение със симвастатин има съобщения за умерено повишаване на серумните трансaminaзи. Тези промени възникнали скоро след започване на терапията със симвастатин са преходни, не се придружават от клинични прояви и не изискват прекъсване на лечението.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми на непоносимост на галактоза, лактазен дефицит или лоша резорбция на глюкоза и галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействия с лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Проучвания за взаимодействия са извършени само с възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с други липидо-понижаващи продукти, които могат да предизвикат миопатия приемани самостоятелно

Рискът от развитие на миопатия, включително рабдомиолиза, се повишава при едновременното приложение с фибрати или ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g дневно). Освен това съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишаване на плазмените нива на симвастатин (виж по-долу, *фармакокинетични взаимодействия* и точки 4.2 и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно няма доказателства, че рискът от развитие на миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всеки отделен продукт. За другите фибрати няма налични данни относно лекарствената безопасност и фармакокинетика.

Фармакокинетични взаимодействия

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

Взаимодействие с лекарствени продукти свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза

| Взаимодействащ лекарствен продукт | Препоръки за предписване |
|---|--|
| <i>Силни инхибитори на CYP3A4:</i> Итраконазол Кетоконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV-протеазни инхибитори Нефазодон | Противопоказани със симвастатин |
| Гемфиброзил | Да се избягва, но ако приемът е необходим, да не се надвишава доза от 10 mg симвастатин дневно |
| Циклоспорин Даназол Други фибрати (с изключение на фенофибрат) | Да не се надвишава доза от 10 mg симвастатин дневно |
| Амиодарон Верапамил | Да не се надвишава доза от 20 mg симвастатин дневно |

| | |
|-------------------|--|
| Дилтиазем | Да не се надвишава доза от 40 mg симвастатин дневно |
| Фузидова киселина | Пациентите да се мониторира внимателно. Може да се обмисли временно спиране на лечението със симвастатин |
| Сок от грейфрут | Да се избягва консумацията на сок от грейфрут по време на лечение със симвастатин |

Ефекти на други лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия включващи CYP3A4

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

Поради тази причина 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, приема на симвастатин трябва да бъде преустановен за периода на другото лечение. Комбинацията на симвастатин с други не толкова силни инхибитори на CYP3A4: циклоспорин, верапамил и дилтиазем (виж точка 4.2 и 4.4) също изисква повишено внимание.

Циклоспорин

Рискът от развитие на миопатия/рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин предимно с по-високи дози симвастатин (виж точка 4.2 и 4.4). Затова дозата на симвастатин не трябва да превишава 10mg дневно при пациенти, които едновременно се лекуват с циклоспорин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, установено е че циклоспорин води до повишаване на площта под кривата (AUC) на HMG CoA редуктазни инхибитори. Повишаването на AUC на симвастатиновата киселина вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4.

Даназол

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол с по- високи дози симвастатин (виж 4.2 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибирането на пътя на глюкоронидацията (виж точка 4.2 и 4.4).

Амиодарон и Верапамил

Рискът от развитие на миопатия/рамбдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на по-високи дози симвастатин с амиодарон или верапамил (вж т. 4.4.).

В текущо клинично проучване за миопатия се съобщава при 6% от пациентите приемачи симвастатин 80mg и амиодарон.

Анализ на наличните данни от клинични проучвания показва приблизителна честота от 1% на миопатия сред пациентите, приемачи 40mg или 80mg симвастатин и верапамил. При едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на верапамил води до 2.3кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти получаващи едновременно лечение с амиодарон или верапамил дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 20mg, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализът на наличните клинични проучвания показва 1% честота на миопатия при пациенти, получаващи 80 mg симвастатин и дилтиазем. Рискът от развитие на миопатия при пациенти, приемачи 40mg симвастатин не се увеличава при съпътстващ прием на дилтиазем (виж точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2.7кратно нарастване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, приемачи едновременно лечение с дилтиазем дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 40mg, освен ако очакваната клинична полза не надвишава увеличения риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза

Фуридова киселина

Рискът от развитие на миопатия може да се увеличи при едновременно приложение на фуридова киселина и статини, включително на симвастатин.

Може да се обмисли временно спиране на лечението със симвастатин. Ако възникне необходимост пациентите приемачи фуридова киселина да приемат и симвастатин следва да се мониторира внимателно (виж точка 4.4)

Сок от грейпфрут

Сок от грейпфрут съдържа компоненти, които инхибират P450 3A4. Едновременният прием на големи количества сок от грейпфрут (над 1 литър дневно) и симвастатин води до 7-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина. Приемът на 240ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер води до 1,9 кратно увеличение. Затова приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да се избягва.

Перорални антикоагуланти

При 2 клинични проучвания - едно при здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролемия е установено, че симвастатин в доза 20 - 40 mg дневно предизвиква леко увеличение на ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време изразено в INR единици (International Normalized Ratio) се повишава от изходното ниво 1,7 на 1,8 и при проучването при доброволци и при проучването с пациенти и от 2,6 на 3,4. Съобщения за случаи на повишено INR са много редки. При пациенти, използващи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на лечението със симвастатин и да се определя достатъчно често по време на ранната фаза на лечението, за да се гарантира липсата на значителни промени на този показател. След като се установят стабилни нива на протромбиновото време става възможно този показател да се мониторира на обичайните интервали, препоръчвани обикновено на пациенти, използващи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на симвастатин е променена или лечението се прекъсне, е необходимо да се повтори същата процедура. При пациенти, които не са използвали антикоагуланти, лечението със симвастатин не се съпровожда от кървене или промени в протромбиновото време.

Ефект на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин не притежава инхибиращ ефект спрямо цитохром P450 3A4. Следователно не се очаква, симвастатин да повлияе плазмените концентрации на вещества които се метаболизират чрез P4503A4.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

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

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. При анализ на приблизително 200 проследени бременности, които са били изложени през първото тримесечие на симвастатин или друг подобен HMG-CoA

редуктазен инхибитор, е установено че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази при общата популация. Броят на бременностите е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5кратно или по-голямо увеличение на вродените аномалии спрямо общият им брой.

Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациентки, приемащи симвастатин или други сходни HMG-CoA редуктазни инхибитори се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението на майки със симвастатин може да доведе до намаляване на феталните нивата на мевалонат, който е прекурсор на биосинтезата на холестерол.

Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на лечение с лекарствени продукти намаляващи липидите по време на бременност, би трябвало да има малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини Симвастатин Медика не трябва да се използва от бременни жени или такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със Симвастатин Медика трябва да бъде преустановено през периода на бремеността или докато не се установи, че жената не е бременна (виж точки 4.3 и 5.3)

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко.Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради възможност от възникване на тежки нежелани лекарствени реакции, жените, които приемат този лекарствен продукт, не трябва да кърмят (виж 4.3.).

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин Медика няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че има редки съобщения за световъртеж в постмаркетинговите проучвания.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени по време на клиничните проучвания и/или постмаркетинговите наблюдения се категоризират на базата на оценка на тяхната честота в обширни, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания включително:

Heart Protection Study(HPS) и *Scandinavian Simvastatin Survival Study*(4S), респективно с 20 536 и 4 444 пациенти(виж точка5.1). При HPS са отбелязани само тежките нежелани лекарствени реакции като миалгия,увеличение на серумните трансаминази и СК. При 4S всички описани по-долу нежелани реакции са отбелязани.В случаите когато честотата на

нежеланите реакции е по-ниска или подобна на плацебо в тези проучвания и е била налице сходна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани лекарствени реакции са категоризирани като "редки".

При HPS (виж точка 5.1) включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40mg /дневно симвастатин (n= 10 269) или плацебо (n= 10 267), профилите на безопасност са сравнени между пациентите лекувани със симвастатин 40mg и пациенти, приемали плацебо в рамките на средно 5 години от проучването. Честотата на прекъсване поради нежелани реакции е сравнима (4,8% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1% при пациенти, приемащи плацебо). Честотата на миопатия е < 0.1% при пациенти лекувани със симвастатин 40mg. Повишени трансминази (>3x ULN, потвърдени чрез повтаряне на теста) се съобщават при 0.21% (n=21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40mg, в сравнение с 0.09% (n=9) от пациентите, приемащи плацебо.

Честотата на нежеланите реакции се класифицира по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, замаяност, парестезии, периферна невропатия.

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: запек, флатуленция, диспепсия, коремна болка, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: жълтеница, хепатит

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, сърбеж, алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Общи нарушения

Редки: астения

Рядко се съобщава за синдром на свръхчувствителност със следните прояви: ангиоедем, лупус- подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея и отпадналост.

Изследвания (промени в лабораторните показатели:)

Рядко са наблюдавани значително и продължително повишаване на нивата на

серумните трансминази: аланин- аминотрансфераза, аспартат аминотрасфераза, гама-глутамилтранспептидазата(виж точка 4.4) повишаване на нивата на серумната креатинкиназа (СК), и алкалната фосфатаза.

4.9. Предозиране

Досега има съобщения за няколко случая на предозиране.

Максимално приетата доза в тези случаи е 3.6 g. Пациентите са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране.

В случай на предозиране е необходимо да се предприемат поддържащи мерки и да се прилагат симптоматични средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група Инхибитори на HMG-CoA редуктазата

АТС код: C10 AA 01

След перорално приложение симвастатин който е неактивен лактон, се разгражда до бета-хидрокси киселина. Тя е основен метаболит и инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарилкоензим А (HMG-CoA) редуктазата, ензим катализиращ ранната и скоростопределяща фаза от биосинтеза на холестерола.

При клинични проучвания е установено, че симвастатин намалява еднакво нормалните и повишени нива на LDL -холестерола. LDL (low-density lipoprotein) се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) (very-low-density lipoprotein) и се катаболизира главно от LDL рецептори с висок афинитет

Механизмът на LDL понижаващото действие на симвастатин може да включва както намаляване на концентрацията на VLDL -холестерола(VLDL-C) и индукция на LDL рецептора, което води до намаляване на производството и стимулиране катаболизма на LDL-C.

Аполипопротеин В също намалява съществено по време на лечение със симвастатин.

В допълнение на това симвастатин увеличава умерено нивата на HDL- холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношенията на общия към HDL холестерол и LDL към HDL холестерола намаляват.

Висок риск от коронарно сърдечно заболяване (ИБС) или съпътстващо коронарно сърдечно заболяване

В *Heart Protection Study* (HPS), ефектът от лечение със симвастатин е оценен при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години) с или без хиперлипидемия и коронарно сърдечно заболяване, друга оклузивна артериална болест или захарен диабет. В това проучване 10 269 пациенти са лекувани със симвастатин 40 mg дневно и 10 267 пациенти, които са

приемали плацебо със средна продължителност от 5 години. В началото на проучването 6 793 пациенти (33%) са били с нива на LDL холестерола под 116mg/dL ; 5063 пациенти (25%) са били с нива между 116mg/dL и 135mg/dL ; 8680 пациенти (42%) са били с нива по-високи от 135mg/dL.

Лечението със симвастатин 40mg дневно, сравнено с прием на плацебо значително намалява риска от смъртност (1328 (12,9%) при пациенти приемащи симвастатин срещу 1507(14,7%) пациенти, приемащи плацебо; $p=0.0003$), дължащо се на 18% намаляване на смъртността при коронарни инциденти(587 (5,7%)срещу 707 (6,9%) $p= 0,0005$;намаляване на абсолютния риск с 1,2%) Намаляването на смъртността от извънсъдови причини не достига статистическа значимост..Симвастатин също така намалява риска от тежки коронарни инциденти (съставна крайна точка, която включва: нефатален инфаркт на миокарда или смърт от коронарно сърдечно заболяване) с 27%($p<0,0001$).Симвастатин намалява необходимостта от процедури за коронарна реваскуларизация(включително коронарен байпас или перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика) както и периферни и други некоронарни реваскуларизиращи процедури с 30% ($p< 0,0001$)и респективно с 16% ($p=0.006$).Симвастатин намалява риска от мозъчен инсулт с 25%($p<0,0001$), което би могло да се обясни с 30% редуциране на исхемичните инсулти ($p<0,0001$). В допълнение към това в подгрупата на пациенти с диабет, симвастатин намалява риска от развитие на макроваскуларни усложнения, включително периферни реваскуларизиращи процедури (оперативни интервенции или ангиопластика), намалява честотата на ампутация на крайниците или улцерации на подбедриците с 21%($p=0,0293$).

Пропорционалното намаление на честотата на събитията е подобно при всички проучени подгрупи пациенти, включително такива без коронарно заболяване но с цереброваскуларно или периферно артериално заболяване, мъже и жени, такива на възраст под или над 70 години по време на включване в проучването, наличие или отсъствие на хипертония и особено тези с нива на LDL холестерол под 3,0 mmol/L при включването.

В *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4 S), ефектът на лечението със симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациенти с коронарно сърдечно заболяване и изходни стойности на общия холестерол между 212-309mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, пациентите с ангина или с прекаран инфаркт на миокарда са лекувани с диета, стандартни грижи и/или симвастатин 20-40mg дневно ($n=2221$)или плацебо($n=2223$) за средна продължителност от 5,4 години. Рискът от смърт, като следствие на коронарно заболяване беше редуциран с 42% (абсолютно намаление на риска с 3,5%).Симвастатин също намалява риска от тежки коронарни инциденти (смърт от коронарно заболяване заедно с потвърден в болница”тих” нефатален инфаркт на миокарда)с 34%.Освен това симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални цереброваскуларни инциденти(мозъчен инсулт и преходни исхемични атаки) с 28%. По отношение на смъртност от не сърдечно-съдов характер не е установена статистическа значима разлика между групите.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средно намаление на LDL холестерола е съответно 30, 38, 41, и 47%. В проучване с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия на лечение със симвастатин 40mg и 80mg, средното понижение на триглицеридите е съответно 28 и 33%(плацебо 2%), а средното повишение на HDL холестерола е съответно 13 и 16 % (плацебо 3%)

5.2. Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира много добре и претърпява значителна " 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 перорален прием на симвастатин е по-малко от 5% от дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приплително за 1-2 часа след приемането на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява степента на абсорбция. Фармакокинетиката на еднична или многократни дози показва, че лекарственият продукт не се натрупва след многократно прилагане

Разпределение

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

Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A (виж точки 4.3 и 4.5). Най- важните метаболити на симвастатин, налични в плазмата са бета-хидроксикиселина и още 4 активни метаболита. След перорална доза на радиоактивен симвастатин, приета от човек, 13% 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 венозно инжектиране на бета-хидроксикиселината, полуживотът е средно 1.9 часа. Средно само около 0,3% от венозната доза се излъчва с урината като инхибитори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

На база на конвенционалните изпитвания върху животни по отношение на

фармакодинамиката, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност не са установени други рискове за пациентите, освен тези, които могат да се очакват въз основа на фармакологичия механизъм. При максимално поносими дози при плъхове, както и при зайци, симвастатин не води до фетални малформации и няма ефект върху фертилността, репродуктивната функция или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Лактоза; микрокристална целулоза; нишесте прежелатинирано; аскорбинова киселина; лимонена киселина монохидрат; бутилхидроксианизол; прежелатизирано нишесте, магнезиев стеарат, титанов диоксид (E 171), железен оксид (E 172).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Три години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C

Да се съхранява на места недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката

Блистер от PVC /Al фолио съдържащ 10 таблетки. Всяка картонена кутия съдържа три блистера, заедно с инструкцията за употреба.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

МЕДИКА АД

БУЛ "КНЯЗ АЛ.ДОНДУКОВ" № 82

СОФИЯ 1504

Телефон 96 00 330

Факс: 96 00 324

E-mail: sofia@medica.bg

8. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
Февруари 2010г