

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зеплан 10 mg филмирани таблетки
Зеплан 20 mg филмирани таблетки

Zeplan 10 mg film-coated tablets
Zeplan 20 mg film-coated tablets

ИСПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060001/02
Разрешение №	32539-40/16-02-2016
Проформа №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зеплан 10 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg симвастатин (*simvastatin*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 71,39 mg.

Зеплан 20 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg симвастатин (*simvastatin*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 142,72 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Зеплан 10 mg филмирани таблетки
Розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер 6 mm, с еднаква форма, интактни ръбове, компактна и хомогенна структура.

Зеплан 20 mg филмирани таблетки
Жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер 8 mm, с еднаква форма, интактни ръбове, компактна и хомогенна структура.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или комбинирана дислипидемия в допълнение към диетата, когато не е постигнат адекватен ефект само с диета и други нефармакологични мерки (напр. физически упражнения, намаляване на телесното тегло).

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диета и други липидопонижаващи средства (напр. LDL афереза) или ако такива не са подходящи.

Превенция на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при пациенти с изявено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерола като допълнение към средствата за повлияване на другите рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (вж. точка 5.1).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката варира от 5-80 mg/ден приемана перорално вечер като единична доза. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да бъде на интервали не по-малки от 4 седмици, до максимална доза 80 mg/ден приемана перорално вечер като единична доза. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол понижаваща диета, която трябва да продължи и по време на лечението със Зеплан. Обичайната начална доза е 10-20 mg/ден приемани перорално вечер като единична доза. Пациенти, при които е нужно силно понижаване на LDL-C (повече от 45 %) могат да започнат с 20-40 mg/ден приемани перорално вечер като единична доза. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави както е указано по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирани клинични проучвания препоръчителната доза е 40 mg симвастатин/ден вечер или 80 mg симвастатин/ден в 3 отделни дози от 20 mg, 20 mg, и вечерна доза от 40 mg. Зеплан трябва да се използва като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (напр. LDL-афереза) при такива пациенти или в случай, че такова лечение не е налично.

Превенция на сърдечно-съдови заболявания

Обичайната доза Зеплан е 20 до 40 mg/ден приемани перорално вечер като единична доза при пациенти с голям риск за развиване на коронарни сърдечни заболявания (CHD, с или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия трябва да започне едновременно с диета и физически упражнения. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави както е указано по-горе.

Съпътстващо лечение

Зеплан е ефикасен при самостоятелно приложение или в комбинация със секвестранти на жлъчна киселина. Приемането на дозата следва да се прави 2 часа преди или 4 часа след приемането на лекарства, секвениращи жлъчната киселина.

При пациенти приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил или други фибрати (с изключение на фенофибрат) едновременно със Зеплан, дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg/ден. При пациенти, приемащи амиодарон или верапамил едновременно със Зеплан, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бъбречно увреждане

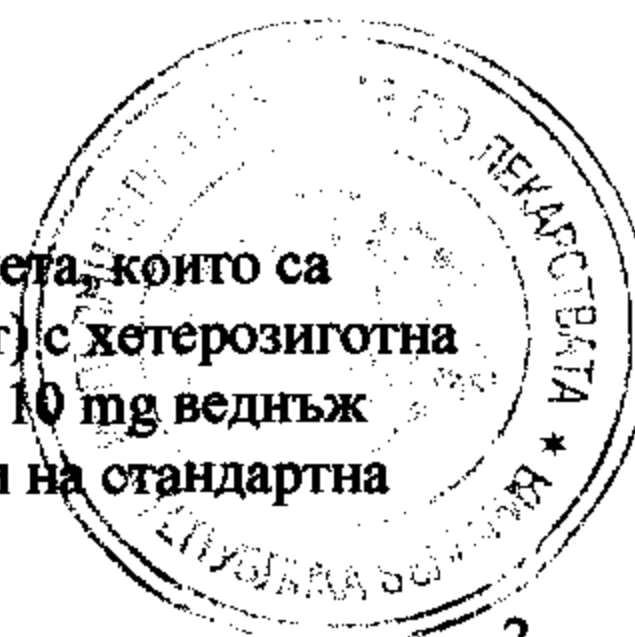
Не се налага промяна на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), дози над 10 mg/ден трябва да се обмислят внимателно, и да се прилагат с повишено внимание, ако се прецени за необходимо.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

При деца и подрастващи (момчета II-ри стадий и нагоре по Tanner, и момичета, които са започнали да имат менструация поне от една година, 10-17 годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната обичайна начална доза е 10 mg веднъж дневно, приемана вечер. Децата и подрастващите трябва да бъдат поставени на стандартна



холестерол-понижаваща диета преди започване на лечение със симвастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителният дозов интервал е 10-40 mg/ден; максималната препоръчителна доза е 40 mg/ден. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според целта на терапията и препоръките при педиатрично лечение (вж. точки 4.4 и 5.1). Корекции трябва да се правят в интервали от 4 седмици и повече.

Опитът със симвастатин при деца в предпубертетна възраст е ограничен.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиране на повишени нива на серумните трансминази;
- бременност и кърмене (вж. точка 4.6);
- едновременно приложение с мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

Подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, в редки случаи симвастатин може да предизвика развитие на миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване нивото на креатинкиназата (СК) повече от десет пъти над горната граница на нормалните стойности (ULN). Понякога миопатията протича под формата на рабдомиолиза с или без остра форма на бъбречна недостатъчност, развиваща се вторично в следствие на миоглобинурия и в много редки случаи може да е фатална за пациента. Рискът от миопатия се повишава от високите 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, 41 050 пациенти са лекувани със симвастатин, от които 24 747 (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 80 mg/ден. В тези проучвания, пациентите са внимателно мониторирани и някои лекарствени продукти, които биха предизвикали взаимодействия са изключени.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназата, които персistirат въпреки прекъсването на лечението със статини.

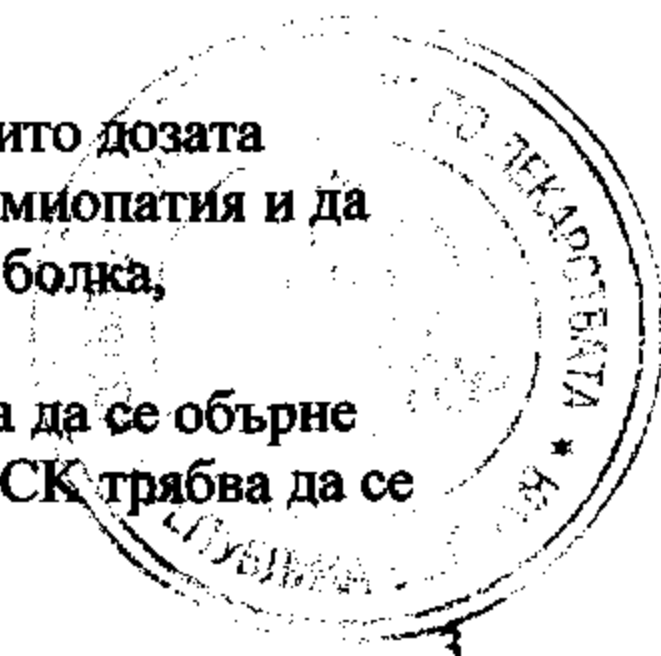
Определяне на креатининкиназата

Креатининкиназата (СК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при наличие на други възможни причини за повишаването на СК, тъй като това би довело до затруднена интерпретация на резултатите. Ако нивата на СК са значително по-високи от нормалните стойности (> 5 x 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 развиване 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 изходна референтна стойност, нивата на СК трябва да се измерят преди започване на лечението в следните ситуации:



- Пациенти в старческа възраст (възраст > 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 x ULN), подобно лечение не трябва да се започва.

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 x ULN), при отсъствие на физическо натоварване, лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са силни и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на СК да са < 5 x ULN, трябва да се обмисли 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 статин или започване на лечение с алтернативен статин с най-ниска доза и непрекъснат мониторинг.

Лечението със симвастатин трябва да бъде временно спряно няколко дни преди планова операция и ако се появи сериозна медицинска или хирургична намеса или състояние.

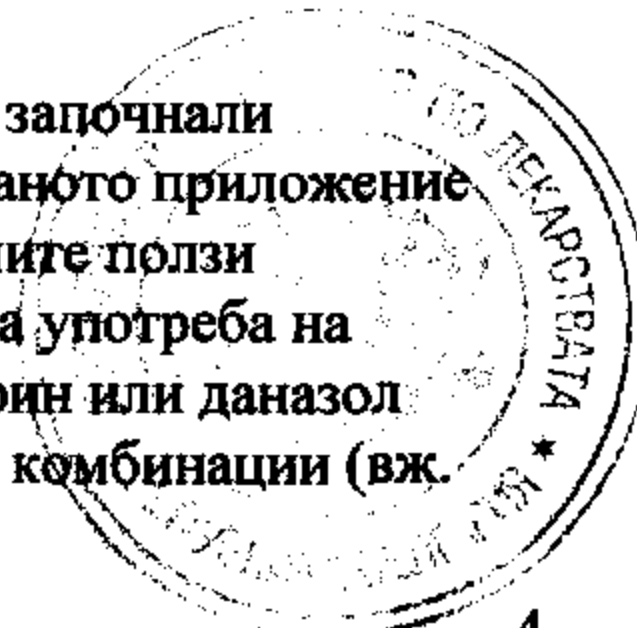
Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия (вж. също точка 4.5)

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

Рискът от развитие на миопатия или рабдомиолиза се увеличава също и при едновременно приложение на други фибрати или от едновременната употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози симвастатин (вж. точки 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, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното приложение на фузидова киселина със статини (вж. точка 4.5).

Следователно, по отношение на СYP3A4 инхибитори, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (вж. 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 не толкова мощни СYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

Дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 10 mg при пациенти започнали съпътстващо лечение с 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 такива комбинации (вж. точки 4.2 и 4.5).



С повишено внимание трябва да се предписва фенофибрат със симвастатин, тъй като всяко едно от тези средства може да предизвика миопатия, когато се прилага самостоятелно.

Комбинираното използване на симвастатин в дози по-високи от 20 mg дневно с амиодарон или верапамил трябва да се избягва, освен ако клиничната полза надвишава повишаването на риска от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.5).

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и променящи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина), всеки от които може да предизвика миопатия, ако се прилага самостоятелно.

Лекарите, които възнамеряват да провеждат комбинирано лечение със симвастатин и променящи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове и внимателно да мониторираат пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулна болка, чувствителност или слабост, особено в началните месеци на лечение и когато дозата на който и да е лекарствен продукт се повишава.

В предварителен анализ на провеждащо се понастоящем клинично изпитване независима комисия за проследяване на безопасността, установява по-висока от очакваната честота на миопатия при пациенти от Китай, приемащи симвастатин 40 mg и никотинова киселина/ларопипрант 2000 mg/40 mg. Ето защо е необходимо повишено внимание, когато пациенти от Китай се лекуват със симвастатин (особено в дози от 40 mg или по-високи) едновременно приложен с променящи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин. Тъй като рискът от миопатия при статини е свързан с дозата, употребата на симвастатин 80 mg променящи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин не се препоръчва при пациенти от Китай. Не е известно дали има увеличен риск от миопатия при други пациенти от Азия, лекувани със симвастатин, едновременно приложен с променящи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин.

Зеплан не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациентите, за които е прието, че системният прием на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с фатален край) при пациенти, приемащи тази комбинация (вж. точка 4.5). Пациента трябва да бъде посъветван да потърсят незабавно съвет от лекар, ако получи някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да започне отново седем дни след приема на последната доза фузидова киселина.

При извънредни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно прилагане на фузидова киселина, например, при тежки инфекции, нуждата от комбинирано прилагане на Зеплан и фузидова киселина трябва да се обмисли индивидуално за всеки пациент и под внимателно медицинско наблюдение.

Чернодробни ефекти

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

Преди започване на лечението и след това се препоръчва изследване на чернодробната функция и особено когато е клинично показано. При пациенти, които приемат дози до 80 mg трябва да

се провеждат допълнителни тестове преди титриране на дозата, 3 месеца след титриране на дозата до 80 mg, и периодично след това (напр. веднъж на половин година) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите, 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 им е повече от 3 x ULN 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 и при лечение със симвастатин има съобщения за умерено повишаване на серумните трансaminaзи (< 3 x ULN). Тези промени възникнали скоро след започване на терапия със симвастатин често са преходни, не се придружават от клинични прояви и не се изисква прекъсване на лечението.

Интерстициално белодробно заболяване

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на симвастатин при пациенти на възраст 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са оценявани при контролирани клинични проучвания при подрастващи момчета II-ри стадий и нагоре по Tanner, и момичета, които са започнали да имат менструация поне от една година. Пациентите лекувани със симвастатин имат профил на нежелани събития, като цяло подобен на този при пациенти лекувани с плацебо. Дози по-високи от 40 mg не са проучвани при тази популация. В това ограничено, контролирано проучване не е установен забележим ефект върху растежа или сексуалното узряване на младежите или девойките или какъвто и да било ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1). По време на лечението със симвастатин, на девойките трябва да бъдат предложени подходящи методи за контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Безопасността и ефикасността при пациенти на възраст под 18 години не са изследвани за периоди на лечение по-дълги от 48 седмици, дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото развитие са неизвестни. Симвастатин не е бил проучван при пациенти под 10 годишна възраст, както и при предпубертетни деца и при момичета, които не са имали менструация.

Помощни вещества

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

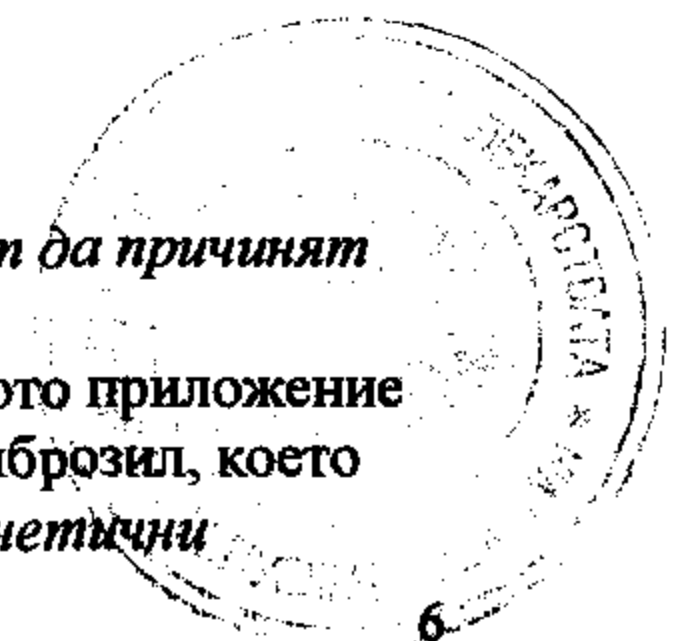
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с понижаващи липидите лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза се повишава при едновременното приложение с фибрати. Допълнително е налице фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишаване плазмените нива на симвастатин (вж. по-долу *Фармакокинетични*



взаимодействия и точки 4.2 и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно, няма доказателства, че рискът от миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всяко лекарство. За другите фибрати няма адекватни данни по отношение на лекарствена безопасност и фармакокинетика. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на симвастатин и променящи липидите дози ($\geq 1\text{g/ден}$) ниацин (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

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

Взаимодействия с лекарствени продукти свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза	
Взаимодействащ лекарствен продукт	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP3A4: Итраконазол Кетоконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори Нефазодон	Противопоказания със симвастатин.
Гемфиброзил	Да се избягва, но ако приемът е необходим, да не се надвишава дневна доза от 10 mg симвастатин.
Циклоспорин Даназол Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Да не се надвишава дневна доза от 10 mg симвастатин.
Амиодарон Верапамил	Да не се надвишава дневна доза от 20 mg симвастатин.
Дилтиазем	Да не се надвишава дневна доза от 40 mg симвастатин.
Фузидова киселина	Не е препоръчително със симвастатин.
Сок от грейпфрут	Да се избягва консумацията на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия включващи CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните 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 лечението със симвастатин. Такова инхибитори са итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори 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, приемът на симвастатин трябва да бъде преустановен за периода на другото лечение. Комбинацията на симвастатин с други не толкова мощни инхибитори на CYP3A4: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. точки 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 (вж. точки 4.2 и 4.4). Затова дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, които едновременно се лекуват и 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. Повишаване на AUC на симвастатиновата киселина вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4.

Даназол

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

Гемфиброзил

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

Амиодарон и верапамил

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

Анализ на наличните данни от клинични проучвания показва приблизителна честота от 1 % на миопатия сред пациентите, приемащи 40 mg или 80 mg симвастатин и верапамил. В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на симвастатиновата 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 надвишава 20 mg, освен ако клиничната полза не надвишава увеличавания риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Дилтиазем

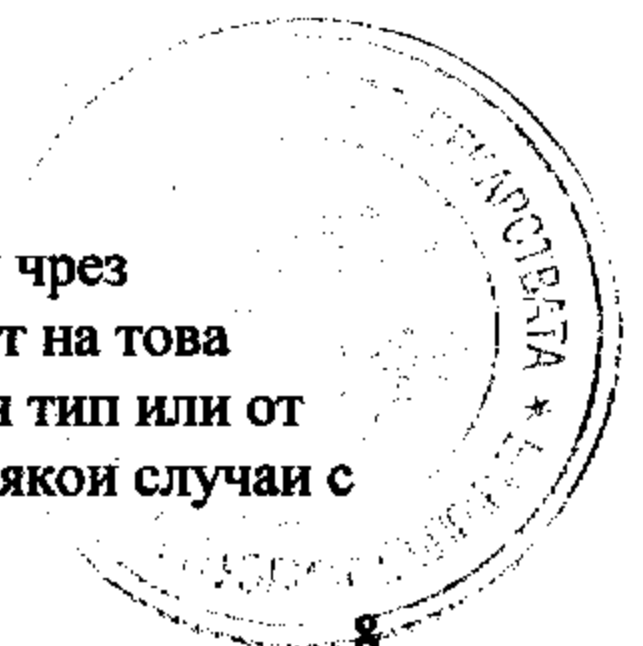
Анализът на наличните клинични проучвания показва 1 % честота на миопатия при пациентите, получаващи 80 mg и дилтиазем. Рискът от развитие на миопатия при пациенти, приемащи 40 mg симвастатин не се увеличава при съвместния прием на дилтиазем (вж. точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно нарастване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, приемащи едновременно лечение с дилтиазем дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg, освен ако клиничната полза не надвишава увеличаваният риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Ниацин (никотинова киселина)

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза се свързват с едновременното приложение на симвастатин и променящи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на еднократна доза с удължено освобождаване на никотинова киселина 2 g и симвастатин 20 mg е довело до умерено увеличаване на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина, също и на C_{max} на плазмените концентрации на симвастатинова киселина.

Фузидова киселина

Рискът от развитие на миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи чрез едновременно системно приложение на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е от фармакодинамичен или фармакокинетичен тип или от двата типа) засега е неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с фатален край) при пациенти, получаващи тази комбинация.



Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, лечението с симвастатин трябва да бъде спряно за целия период на терапията с фузидова киселина. **Вижте също и точка 4.4.**

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром 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 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер също води до 1,9-кратно увеличение. Затова приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да се избягва.

Ефект на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин не притежава инхибиращ ефект спрямо цитохром P450 3A4. Следователно не се очаква, че симвастатин би повлиял плазмените концентрации на вещества, които се метаболизират чрез цитохром P450 3A4.

Перорални антикоагуланти

В две клинични проучвания, едното при здрави доброволци, а другото при болни с хиперхолестеролемия е установено, че симвастатин в дози 20-40 mg/ден умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиново време, отчитано като *International Normalized Ratio (INR)*, нараства от изходни стойности от 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 респективно при доброволците и при болните. Съобщенията за случаи на повишено INR са много редки. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти протромбиновото време трябва да се определя преди започване на лечението със симвастатин и достатъчно често в ранния етап от лечението, за да се гарантира липсата на значителни промени на този показател. Веднъж след документиране на стабилно състояние на протромбиновото време, то може да се мониторира на обичайните интервали при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. В случай, че дозата симвастатин се промени или приемът се прекрати, трябва да се повтори същата процедура. Лечението със симвастатин не се свързва с повишен риск от кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

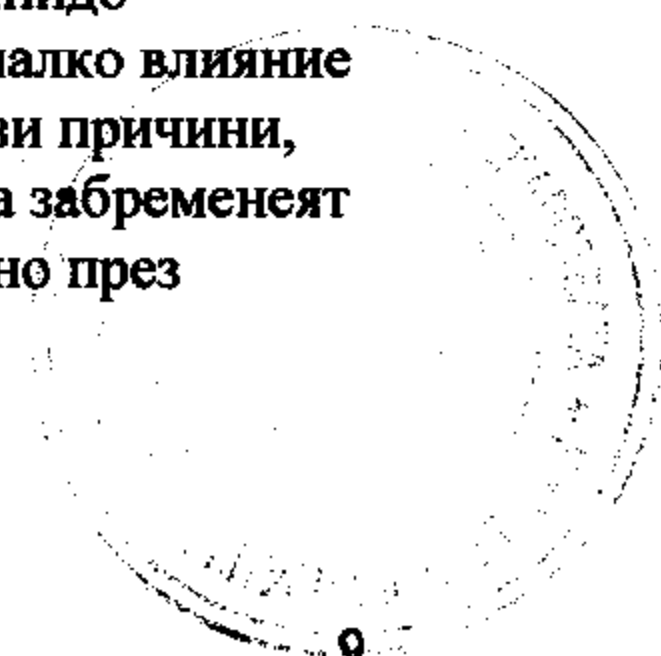
Бременност

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

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Въпреки това, при анализ на приблизително 200 проследени бременности, които са били изложени през първото тримесечие на симвастатин или друг близък 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 2,5-кратно 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 близки HMG-CoA редуктазни инхибитори се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението на майки със Зеплан може да доведе до намаляване във фетуса на нивата на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на липидо-понижаващите лекарствени продукти по време на бременността би имало много малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини, Зеплан не трябва да се използва от бременни жени или такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със Зеплан трябва да бъде преустановено през бременността или докато не се установи, че жената не е бременна. (вж. точка 4.3).

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 реакции, жените, които приемат Зеплан не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зеплан няма или има незначително въздействие 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 постмаркетингови проучвания.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежелани лекарствени реакции, които са съобщени по време на клинични проучвания и/или постмаркетингови наблюдения се категоризират на базата на оценка на тяхната честота в обширни, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания, включително HPS и 4S, респективно с 20 536 и 4 444 пациенти (вж. точка 5.1). При HPS са записани само тежките нежелани лекарствени реакции като миалгия, увеличение на серумните трансаминази и СК. При 4S всички описани по-долу нежелани лекарствени реакции са записвани.

В случаите когато честотата на нежеланите лекарствени реакции е по-ниска от 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. точка 5.1) включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg/ден симвастатин (n = 10 269) или плацебо (n = 10 267), профилите на безопасност са сравними между пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти, приемали плацебо за над средно 5 години от периода на проучването. Степента на прекъсване поради нежелани лекарствени реакции са сравними (4,8 % при пациентите, 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 40 mg. Повишени трансаминази (> 3 x ULN, потвърдени чрез повтаряне на теста) се съобщават при 0,21 % (n = 21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 0,09 % (n = 9) от пациентите, приемащи плацебо.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, се определя по следния начин: 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), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изготвена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия.

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезия, замаяване, периферна невропатия.

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: констипация, коремна болка, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения:

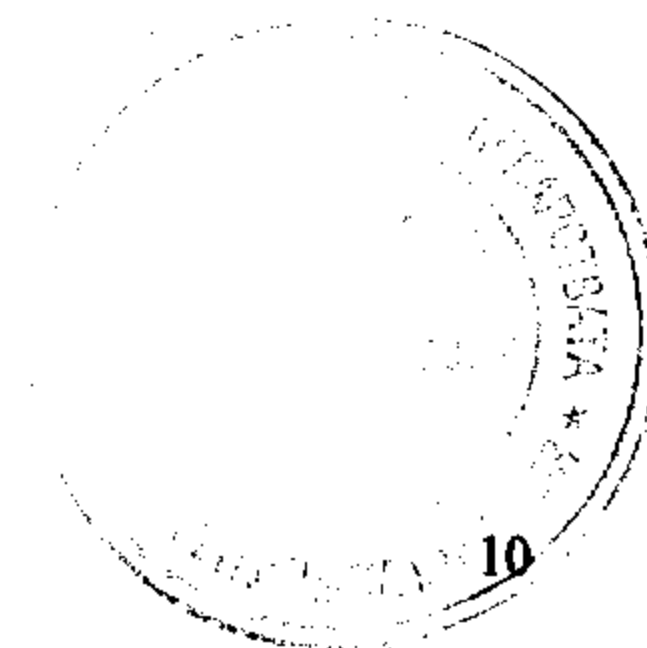
Редки: хепатит/жълтеница.

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. точка 4.4), миалгия, мускулни крампи.
С неизвестна честота: Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Редки: астения.

Рядко се съобщава за изразен синдром на свръхчувствителност, включващ някои от следните прояви: ангиоедема, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея и физическо неразположение.

Изследвания:

Редки: повишаване на серумните трансаминази (аланин-аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил транспептидаза) (вж. точка 4.4 *Чернодробни ефекти*), повишаване на алкалната фосфотаза; повишаване на серумните СК нива (вж. точка 4.4).

При някои статини са докладвани следните нежелани реакции:

- нарушения на съня, включително безсъние и кошмари;
- загуба на памет;
- сексуални разстройства;
- депресия;
- изключителни случаи на белодробно интерстециално заболяване, предимно при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При едно 48-седмично проучване, включващо деца и подрастващи (момчета II-ри стадий и нагоре по Tanner, и момичета, които са започнали да имат менструация поне от една година) 10-17 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n = 175$), профилът на безопасност и поносимост на групата, лекувана със симвастатин е като цяло подобен на този при групата, лекувана с плацебо. Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуално и сексуално развитие не са известни. Няма достатъчно налични данни след една година лечение (вж. точки 4.2, 4.4, и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

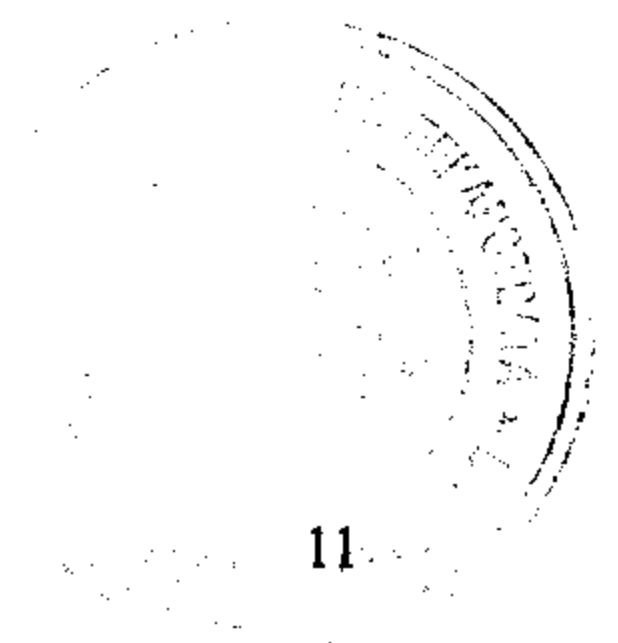
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори,

АТС код: C10AA01.

Механизъм на действие



След перорален прием, симвастатин, който е неактивен лактон се хидролизира в черния дроб до кореспондиращата бета-хидроксикисела форма, която е много активна в инхибирането на HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси – 3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA редуктазата до мевалонат, който е ранен скорост-лимитиращ етап в биосинтеза на холестерола.

Фармакодинамичен ефект

Симвастатин понижава нормалните и повишените 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 допълнение, 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.

Клинична ефективност и безопасност

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 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години), със или без хиперлипидемия с коронарно сърдечно заболяване, друго оклузивно артериално заболяване или захарен диабет. При това проучване, 10 269 пациенти са били лекувани със симвастатин 40 mg/ден и 10 267 са приемали плацебо при средна продължителност 5 години. В началото на проучването 6793 пациенти (33 %) имат LDL-C нива под 116 mg/dL; 5063 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/ден 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 коронарна 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 намалява също риска от възникване на големи коронарни инциденти (нефатален миокарден инфаркт и КСЗ смъртност) с 27 % ($p < 0,0001$). Освен това симвастатин намалява риска от коронарни реваскуларизационни процедури (включително аортно-коронарен артериален байпас или перкутантна транслуминална 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 допълнение, при подгрупата на пациенти страдащи от диабет, симвастатин понижава риска от развитие на макроваскуларни усложнения, включително 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, включително тези без коронарно заболяване, но страдащи от цереброваскуларно или периферно артериално заболяване, мъже и жени на възраст под или 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 4444 пациента с КСЗ и изходен общ холестерол 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). При това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване пациенти с ангина или прекаран миокарден инфаркт (МИ) са били лекувани с диета, стандартни грижи, и симвастатин 20-40 mg/ден ($n = 2,221$) или плацебо ($n = 2,223$), 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 КЗС 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 КЗС плюс клинично доказан и „тих“ нефатален МИ) с 34 %. Освен това, симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални мозъчно-съдови събития (мозъчен 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 намаление на LDL-C е било съответно 30, 38, 41 и 47 %. В проучвания, включваща пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия със симвастатин 40 mg и 80 mg, средното понижаване на триглицеридите е било съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), а средното повишаване на HDL-C е било 13 и 16 % (плацебо: 3 %).

Педиатрична популация

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациенти (99 момчета II-ри стадий и нагоре по Tanner, и 76 момичета, които са започнали да имат менструация поне от една година) на възраст 10-17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (хеФХ), са били разпределени да получават симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с ниво LDL-C > 189 mg/dL. Дозировката на симвастатин (веднъж дневно, вечер) е била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици и 40 mg след това. В продължение на 24-те седмици, 144 пациенти са избрани да продължат терапията и са получавали 40 mg симвастатин или плацебо.

Симвастатин значително е намалил плазмените нива на LDL-C, TG и Апо В. Резултатите от удължаване на приема до 48 седмици са били сравними с получените при основното проучване.

След 24 седмично лечение се е достигнало средно ниво на LDL-C от 124,9 mg/dL (граница: 64,0-289,0 mg/dL) при групата лекувана с 40 mg симвастатин, сравнено с 207,8 mg/dL (граница: 128,0-334,0 mg/dL) при групата лекувана с плацебо.

След 24 седмично лечение със симвастатин (с дози увеличавачи се от 10, 20 до 40 mg дневно на 8-седмични интервали), симвастатин е намалил средния LDL-C с 36,8 % (плацебо: 1,1 % увеличение от първоначалния), Апо В с 32,4 % (плацебо: 0,5 %), и средните нива на TG с 7,9 % (плацебо: 3,2 %) и е увеличил средните нива на HDL-C с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). Дългосрочните ползи на симвастатин върху сърдечно-съдовите инциденти при деца с хеФХ не са известни.

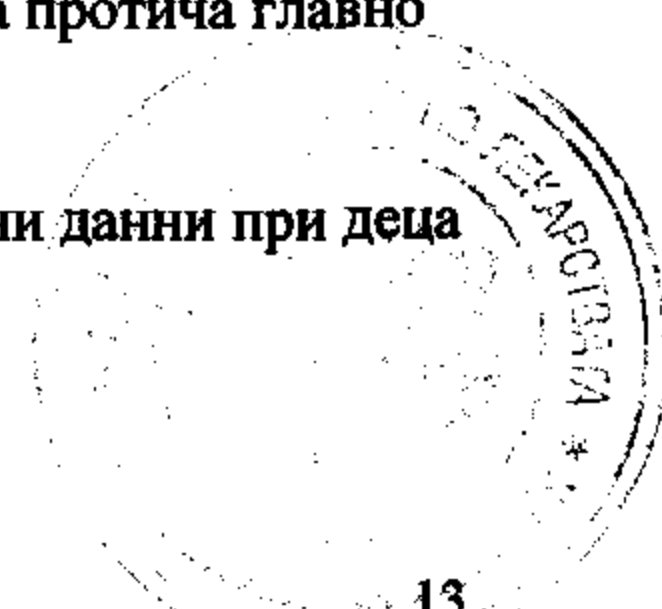
Безопасността и ефикасността на дози надвишаващи 40 mg дневно не е проучена при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. В дългосрочен план ефикасността от лечението със симвастатин в детска възраст за намаляване заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е била установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетичните свойства са проучвани при възрастни. Фармакокинетични данни при деца и подрастващи не са налични.

Абсорбция



При хора симвастатин се абсорбира добре и се подлага на широка first-pass чернодробна екстракция. Екстракцията в черния дроб е зависима от чернодробния кръвоток. Черният дроб е главното място на действие на кативната форма. Установено е, че наличността на бета-хидроксикиселината в системното кръвообръщение след перорална доза симвастатин е по-малко от 5 % от дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приложението на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява степента на абсорбцията.

Фармакокинетиката на еднократно или многократно дозиране на симвастатин показва, че след многократен прием няма акумулиране на лекарствения продукт.

Разпределение

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

Елиминация

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (виж точки 4.3 и 4.5). Бай-важните метаболити на симвастатин налични в плазмата са бета-хидроксикиселина и още четири активни метаболита. След перорална доза радиоактивен симвастатин дадена на мъж, 13 % от радиоактивността се екскретира с урината и 60 % с фецеса в рамките на 96 часа. Намиращите се във фецеса количества представляват абсорбирани еквиваленти на лекарствения продукт, излъчени в жлъчния сок, както и неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно приложение на бета-хидроксикиселинния метаболит, полуживотът му е средно 1,9 часа. Само около 0,3 % от интравенозната доза се излъчва с урината като 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 рискове за хора, които да се дължат на фармакологични механизми.

При максимално поносими дози при плъхове и зайци, симвастатин не води до фетални малформации и няма ефект върху фертилността, репродуктивните функции или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Зеплан 10 mg филмирана таблетка:

Лактоза монохидрат

Бутилхидроксианизол

Аскорбинова киселина

Лимонена киселина монохидрат

Микрокристална целулоза PH 101

Прежелатинизирано нишесте

Магнезиев стеарат

Опадри II Розово 33G24737:

хипромелоза (E 464) 40,00%

лактоза монохидрат 22,00%

макрогол 3000 8,00%

титанов диоксид (E 171) 20,50%

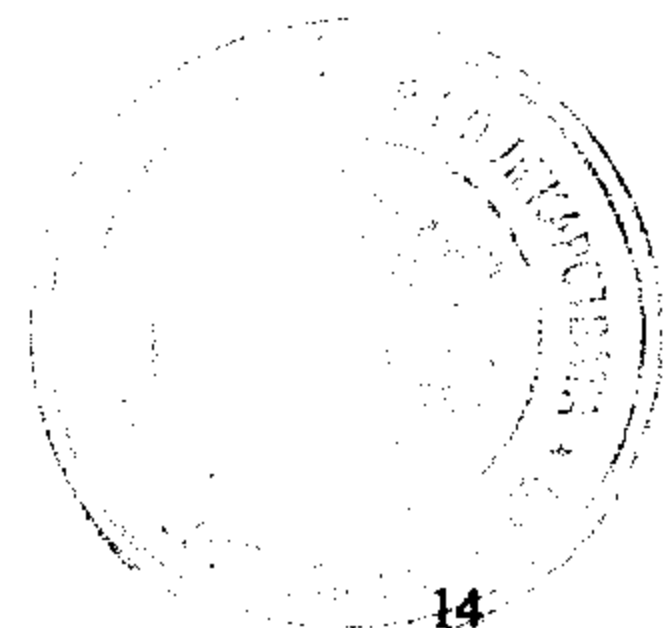
триацетин 6,00%

железен оксид, червен (E 172) 3,40%

индиготин (E 132) 0,06%

железен оксид, черен (E 172) 0,04%.

Зеплан 20 mg филмирана таблетка:



Лактоза монохидрат
Бутилхидроксианизол
Аскорбинова киселина
Лимонена киселина монохидрат
Микрокристална целулоза РН 101
Прежелатинизирано нишесте
Магнезиев стеарат
Опадри II Жълто 39G22514:
хипромелоза (Е 464) 40,00%
лактоза монохидрат 21,00%
макрогол 3000 8,00%
титанов диоксид (Е 171) 22,85%
триацетин 6,00%
железен оксид, червен (Е 172) 0,01%
железен оксид, жълт (Е 172) 2,13%
железен оксид, черен (Е 172) 0,01%.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Зеплан 10 mg
Опаковки с един PVC/Al блистер с 14 филмирани таблетки.
Опаковки с два PVC/Al блистера с 14 филмирани таблетки.

Зеплан 20 mg
Опаковки с един PVC/Al блистер с 14 филмирани таблетки.
Опаковки с два PVC/Al блистера с 14 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

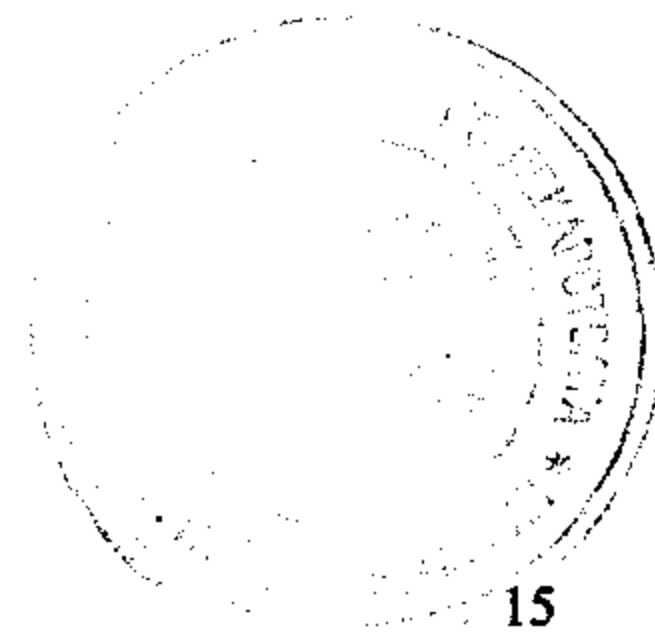
7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Romania SA
99 – 105 Cuza Voda street, 540306, Targu Mures Румъния

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зеплан 10 mg: 20060001/26.04.2011

Зеплан 20 mg: 20060002/26.04.2011



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

Дата на подновяване на разрешението: 26 април 2011.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2016

