

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Към Рег. № 20086031/32/33	
Разрешение № 62357-9, 28-04-2023	
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акталипид 10 mg филмирани таблетки
Actalipid 10 mg film-coated tablets

Акталипид 20 mg филмирани таблетки
Actalipid 20 mg film-coated tablets

Акталипид 40 mg филмирани таблетки
Actalipid 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Акталипид 10 mg:
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg симвастатин (simvastatin).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка съдържа 65,73 mg лактоза монохидрат.

Акталипид 20 mg:
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg симвастатин (simvastatin).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка съдържа 131,46 mg лактоза монохидрат.

Акталипид 40 mg:
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg симвастатин (simvastatin).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка съдържа 262,92 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Акталипид 10 mg е овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с цвят на праскова, с делителна черта от едната страна.

Акталипид 20 mg е овална, светлокафява, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с делителна черта от едната страна.

Акталипид 40 mg е овална, червенокафява, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с делителна черта от едната страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.



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 лечения (упражнения, загуба на тегло) е недостатъчен.

Лечение на хомозиготна наследствена хиперхолестеролемия (HoFH) като допълнение към диета и други липидопонижаващи средства (напр. LDL-афереза) или ако такива лечения са неподходящи.

Сърдечно-съдова профилактика

Намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост сред пациенти с изявено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет, при нормални или повишени холестеролови нива, като допълнение към коригирането на другите рискови фактори и друга терапия за сърдечно-съдова профилактика (вж. точка 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката варира от 5 до 80 mg симвастатин дневно, обикновено приемани перорално като единична доза вечер. В случай, че се налагат корекции на дозата, те трябва да бъдат правени на интервали не по-малки от 4 седмици, като се достига максимална доза от 80 mg дневно приета като единична доза вечер. Доза от 80 mg се препоръчва само за пациенти с тежка хиперхолестеролемия и повишен риск от сърдечно-съдови усложнения, които не са постигнали целите на лечението си с по-ниски дози, и при които ползите се очаква да надвишат потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола и тази диета трябва да продължи по време на лечението със симвастатин. Обичайната начална доза е 10 - 20 mg дневно, приемани като единична доза вечер. Пациенти, при които е необходима значителна редукция на LDL-C (повече от 45 %) може да започнат от 20 - 40 mg дневна доза, приемана еднократно вечер. В случай, че се налагат корекции на дозата, това трябва да се прави както е уточнено по-горе.

Фамилна хомозиготна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултати от контролирано клинично изпитване, препоръчителната първоначална доза е 40 mg симвастатин дневно, приемани вечер. Симвастатин трябва да се използва като допълнение към други липидопонижаващи терапии (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или ако такива лечения не са на разположение.

При пациенти, които приемат ломитапид едновременно със симвастатин дозата на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg/ден (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Сърдечно-съдова профилактика

Обичайната доза симвастатин е 20 до 40 mg дневно, приемани като единична доза вечер при пациенти с висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС, със или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия може да бъде започната едновременно с диета и упражнения. В случай, че се налагат корекции на дозата, това трябва да се прави както е уточнено по-горе.



Съпътстващо лечение

Симвастатин е ефективен като самостоятелно лечение или в комбинация със секвестранти на жлъчната киселина. Приемането на лекарствения продукт трябва да става или повече от 2 часа преди или повече от 4 часа след приложението на секвестранта на жлъчната киселина.

При пациенти, приемащи симвастатин едновременно с фибрати, различни от гемфиброзил (вж. точка 4.3) или фенофибрат, дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg на ден. При пациенти, приемащи амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем или продукти съдържащи елбасвир или гразопревир едновременно със симвастатин, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно (вж. точки 4.4. и 4.5.)

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min приложението на дози над 10 mg дневно трябва да бъде внимателно обсъдено и при необходимост да се прилагат с повишено внимание.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

Педитарична популация

За деца и юноши (момчета II стадий по Танер и повече и момичета, които са поне една година след менархе, на възраст 10 - 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната обичайна начална доза е 10 mg веднъж дневно, вечер. Децата и юношите трябва да бъдат на стандартна, понижаваща холестерола диета преди започване на лечението със симвастатин; тази диета трябва да продължи и по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителният дозов интервал е 10 - 40 mg/дневно; максималната препоръчителна доза е 40 mg/дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани, в зависимост от препоръчаната цел на лечението, съгласно педиатричните препоръки за лечение (вж. точки 4.4 и 5.1). Корекции трябва да се правят на интервали от 4 или повече седмици.

Опитът със симвастатин при деца в предпубертетна възраст е ограничен.

Начин на приложение

Акталипид е предназначен за перорално приложение. Акталипид може да се прилага като еднократна доза вечер.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване или необясними трайно завишени стойности на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6.).
- Едновременно приложение на мощни СYP3A4 инхибитори (вещества, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) (напр. итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, които съдържат кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение с гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5).
- При пациенти с HoFH - едновременно приложение на ломитапид със симвастатин в дози > 40 mg (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Симвастатин, както и останалите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога причинява миопатия, проявена с мускулна болка, чувствителност или слабост, със стойности на креатинкиназата (СК) надвишаващи 10 пъти горната граница на нормата (ULN).

Миопатията понякога се изяснява под формата на рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, като в много редки случаи изходът е фатален. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата (напр. повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), което отчасти може да се дължи на взаимодействие с лекарства, които оказват влияние върху метаболизма на симвастатин и/или транспортните пътища (вж. Точка 4.5).

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза е свързан с дозата. В база данни от клинични изпитвания, където 41 413 пациенти са лекувани със симвастатин, от които 24 747 (приблизително 60 %), от които са включени в проучвания с медиана на проследяване от поне 4 години, честотата на миопатия е средно 0,03 %, 0,08 % и 0,61 % при съответно 20, 40 и 80 mg дневно. При тези изпитвания, пациентите са внимателно наблюдавани и някои взаимодействия си лекарствени продукти са изключени.

В клинично проучване, в което пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт са лекувани със симвастатин 80 mg/ден (средно проследяване 6,7 години), честотата на миопатия е била приблизително 1,0 % в сравнение с 0,02 % за пациенти, лекувани с 20 mg/ден. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са наблюдавани през първата година от лечението. Честотата на миопатия през всяка следваща година от лечението е била приблизително 0,1 % (вж. точки 4.8 и 5.1).

Рискът от миопатия е по-висок при пациенти, приемащи симвастатин 80 mg в сравнение с други статини терапии със сходна LDL-C-понижаваща ефикасност. Следователно, дозата от 80 mg симвастатин може да бъде използвана само от пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, които не постигат целите на лечението си с по-ниски дози, и при които ползите се очаква да надвишат потенциалните рискове. При пациенти, приемащи симвастатин 80 mg, при които е необходим приема на лекарство, взаимодействащо със симвастатин, трябва да се използва по-ниска доза симвастатин или алтернативен режим на основата на статин с по-слаб потенциал за лекарствени взаимодействия (вижте по-долу *Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикана от взаимодействия с други лекарствени продукти* и точки 4.2, 4.3 и 4.5).

В клинично проучване, при което пациентите с висок риск от сърдечно-съдови заболявания са лекувани със симвастатин 40 mg дневно (медиана на проследяването 3,9 години), честотата на миопатия е приблизително 0,05% за пациенти, които не са китайци (n = 7 367) в сравнение с 0,24% при китайци (n = 5 468). Въпреки, че азиатската популация в това проучване се състои само от китайци, трябва да се внимава, когато се предписва симвастатин на пациентите с азиатски произход и да се прилага най-ниската необходима доза.

Намалена функция на транспортните протеини

Намалена функция на чернодробните OATP транспортни протеини може да повиши системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Понижената функция може да се появи в резултат на инхибиране от взаимодействащи лекарства (напр. циклоспорин) или при пациенти, носители на SLCO1B1 с.521T>C генотип.

Пациентите, носители на ген SLCO1B1 с алел (с.521T>C), кодиращ по-слабо активен OATP1B1 протеин, имат повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът от миопатия, предизвикана от висока доза (80 mg) симвастатин като цяло е около 1 % без провеждане на генетични изследвания. Въз основа на резултатите от проучването SEARCH, при хомозиготните носители на С алела (наричани също СС), лекувани с 80 mg симвастатин рискът от миопатия е 15 % в рамките на една година, докато рискът при



хетерозиготните носители на С алела (СТ) е 1,5 %. При пациенти, които имат най-често срещания генотип (ТТ) съответният риск е 0,3 % (вж. точка 5.2). По възможност, трябва да се обмисли определяне на генотипа за наличието на С алел като част от оценката на съотношението полза-риск преди предписването на 80 mg симвастатин на отделните пациенти и да се избягват високи дози при пациентите, носители на СС генотип. Въпреки това, отсъствието на този ген при определянето на генотипа не изключва възможността за поява на миопатия.

Измерване на креатинкиназа

Креатинкиназата (СК) не трябва да се определя след изморителни упражнения или при наличието на вероятна алтернативна причина за увеличение на СК, тъй като това прави трудно интерпретирането на стойностите. Ако стойностите на креатинкиназа са значително увеличени в началото ($>5 \times \text{ULN}$), те трябва да бъдат повторно измерени в рамките на 5 до 7 дни след това за потвърждаване на резултатите.

Преди началото на лечението

Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин или при които се повишава дозата на симвастатин, трябва да бъдат информирани за риска от миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, чувствителност или слабост.

Повишено внимание е необходимо при пациенти, при които са налице предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивото на креатинкиназа трябва да се измери преди започване на лечението с оглед установяване на референтна начална стойност в следните случаи:

- Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).
- Женски пол
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Анамнеза за мускулна токсичност при прилагане на статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

В такива случаи, рискът от лечението трябва да се оценява спрямо възможната полза, като клиничното проследяване е препоръчително. Ако пациентът е имал предишни мускулни нарушения при приемане на фибрат или статин, необходимо е повишено внимание при започване на лечение с друг лекарствен продукт от тази група. Ако стойностите на креатинкиназата са значително увеличени в началото ($>5 \times \text{ULN}$), лечение не трябва да започва.

По време на лечение

Ако се появят мускулна болка, слабост или схващания, докато пациентът провежда лечение със статин, трябва да бъдат определени стойностите на креатинкиназата. Ако се установи, че тези стойности са завишени значително ($>5 \times \text{ULN}$) при липса на сериозно натоварване, лечението трябва да се преустанови. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт на пациента, дори при стойности на СК $< 5 \times \text{ULN}$, може да се обмисли прекратяване на лечението. Ако се подозира миопатия поради каквато и да е друга причина, лечението трябва да се прекрати.

По време на лечение с някои статини или след това в много редки случаи се съобщава за поява на имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM). Клинично IMNM се характеризира с трайна проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират, въпреки прекратяването на лечението със статин (вж. точка 4.8).

Ако симптомите отзвучат и стойностите на СК се възстановят до нормата, може да се обмисли възобновяване на приема на статина или прилагане на друг продукт, съдържащ статин, на най-ниската доза и при внимателно наблюдение.



По-висока честота на миопатия е наблюдавана при пациенти титрирани до доза от 80 mg (вж. точка 5.1). Препоръчва се периодично определяне на креатинкиназата (СК), тъй като може да бъде от полза за идентифицирането на субклиничните случаи на миопатия. Въпреки това, няма гаранция, че такъв мониторинг ще предотврати развитието на миопатия.

Терапията със симвастатин трябва да бъде временно прекратена няколко дни преди планирана тежка оперативна интервенция или ако настъпи сериозно медицинско или хирургично състояние.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Акталипид трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикана от взаимодействия с други лекарствени продукти (вж. също точка 4.5.)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза значително се увеличава при едновременна употреба на симвастатин с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарствени продукти, съдържащи кобицистат), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Употребата на тези лекарствени продукти е противопоказана (вж. точка 4.3).

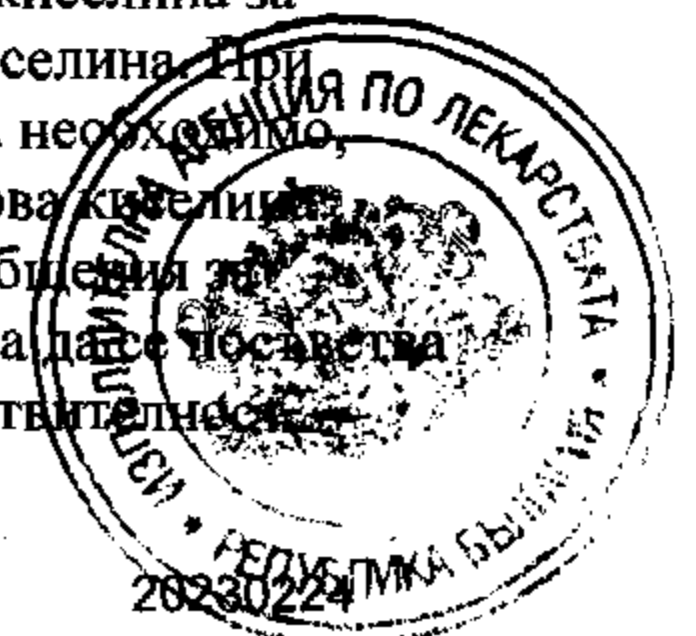
Рискът от миопатия и рабдомиолиза също се увеличава и при едновременното приемане на амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с определени дози симвастатин (вж. точки 4.2 и 4.5). При пациенти с HoFH този риск може да бъде повишен при едновременна употреба на ломитапид със симвастатин.

Следователно, относно СYP3A4 инхибиторите, използването на симвастатин заедно с итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5). Ако лечението с мощни СYP3A4 инхибитори (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) не може да бъде избегнато, терапията със симвастатин трябва да бъде прекратена (и да се обмисли употреба на друг статин) по време на лечението с тези лекарства. Освен това е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на симвастатин и някои други, по-малко мощни СYP3A4 инхибитори: флуконазол, верапамил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5). Едновременната употреба на симвастатин и сок от грейпфрут трябва да се избягва.

Употребата на симвастатин с гемфиброзил е противопоказана (вж. точка 4.3). Поради повишения риск от миопатия и рабдомиолиза, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи симвастатин с други фибрати, с изключение на фенофибрат (вж. точки 4.2 и 4.5).

Необходимо е повишено внимание при приложението на симвастатин с фенофибрат, тъй като всеки от тези лекарствени продукти може да предизвика миопатия при самостоятелно приложение.

Симвастатин не трябва да се прилага едновременно с продукти на фузидовата киселина за системна употреба или до 7 дни след прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системното приложение на фузидова киселина се счита за необходимо, лечението със статин трябва да се преустанови по време на лечението с фузидова киселина. При пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с фатален изход) (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да се посъветва незабавно с лекар при поява на симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.



Лечението със статин може да се възобнови 7 дни след последната доза фузидова киселина.

В изключителни случаи, когато е необходима продължителна системна употреба на фузидова киселина, напр. при лечение на тежки инфекции, едновременното приложение на симвастатин и фузидова киселина трябва да се обмисли индивидуално за всеки пациент и да се проведе под строго медицинско наблюдение.

Едновременната употреба на симвастатин в дневни дози по-високи от 20 mg с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем трябва да се избягва. При пациенти с HoFH трябва да се избягва комбинираната употреба на симвастатин в дози по-високи от 40 mg дневно с ломитапид (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Възможен е повишен риск от миопатия при пациенти, които приемат симвастатин едновременно с други лекарства, които притежават умерен инхибиторен ефект върху CYP3A4, особено при по-високи дози на симвастатин. Възможно е при едновременно приложение на симвастатин и умерени инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 2-5 пъти) да е необходимо коригиране на дозата на симвастатин. За някои умерени инхибитори на CYP3A4, като дилтиазем, се препоръчва максимална доза симвастатин от 20 mg (вж. точка 4.2).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP) (BCRP). Едновременното приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (например, елбасвир и гразопревир) могат да доведат до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия; ето защо трябва да се обмисли адаптиране на дозата на симвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир със симвастатин не е проучвано; въпреки това, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точка 4.5).

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и липидомодифициращи дози (≥ 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина), всеки от които може да причини миопатия при самостоятелно приложение.

В клинично проучване (медиана на проследяване 3,9 години), включващо пациенти с висок риск от сърдечно-съдови заболявания и с добре контролирани стойности на LDL-C, леувани със симвастатин 40 mg дневно със или без езетимиб 10 mg, не се наблюдава нарастваща полза за сърдечно-съдовите резултати при добавяне на липидомодифициращи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина). Поради това лекарите, които възнамеряват да приложат лечение със симвастатин едновременно с липидомодифициращи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове и внимателно да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на мускулна болка, чувствителност или слабост, особено през първите месеци от лечението и при повишаване на дозата на който и да е от приеманите лекарствени продукти.

В допълнение, в това проучване, честотата на миопатия е приблизително 0,24% при пациенти с китайски произход, провеждащи лечение с 40 mg симвастатин или 10/40 mg езетимиб/симвастатин, в сравнение с 1,24% при китайските пациенти, при които лечението с 40 mg симвастатин или 10/40 mg езетимиб/симвастатин е едновременно приложено с никотинова киселина/ларопипрант 2 000 mg/40 mg с модифицирано освобождаване. Въпреки, че азиатската популация, оценена в това проучване се състои само от китайци, тъй като честотата на миопатия е по-висока при пациенти с китайски произход, отколкото при тези, които не са китайци, не се препоръчва едновременната употреба на симвастатин с липидомодифициращи дози (≥ 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина) при пациенти с азиатски произход.



Аципимокс е структурно сходен с ниацин. Въпреки, че аципимокс не е проучен, рискът от токсични ефекти, свързани с мускулите, може да бъде подобен на този при ниацин.

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) едновременно прилагани с даптомицин. Необходимо е повишено внимание, когато се предписват HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с даптомицин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилагат самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин при пациенти, използващи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Консултирайте се с информацията за предписване на даптомицин, за да получите допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) и за допълнителни указания, свързани с мониторирането (вж точка 4.5).

Чернодробни ефекти

В клинични изпитвания, при няколко пациенти, приемали симвастатин са наблюдавани постоянни увеличения (до $> 3 \times \text{ULN}$) на серумните трансaminaзи. Когато лечението със симвастатин при тези пациенти е прекъсвано или прекратявано, стойностите на трансaminaзите обикновено са се понижавали бавно до първоначалните нива преди започване на лечението.

Препоръчва се да се провеждат изследвания на чернодробната функция преди началото на лечението и след това, когато това е клинично показано. Пациенти, при които дозата е титрирана до 80 mg, би следвало да провеждат допълнителен тест преди лечението, 3 месеца след титрирането до 80 mg и периодично след това (напр. на полугодие) през първата година от лечението. Трябва да се обърне специално внимание на пациенти, при които се наблюдават завишени серумни нива на трансaminaзите и при тези пациенти изследванията трябва да се повтарят бързо и след това да се провеждат по-често. Ако нивата на трансaminaзите започнат да се покачват и особено ако достигнат $3 \times \text{ULN}$ и останат трайно високи, лечението със симвастатин трябва да се преустанови. Трябва да се има предвид, че ALT може да има мускулен произход, следователно нарастването на ALT с СК може да е показателно за наличие на миопатия (вж. по-горе *Миопатия/Рабдомиолиза*).

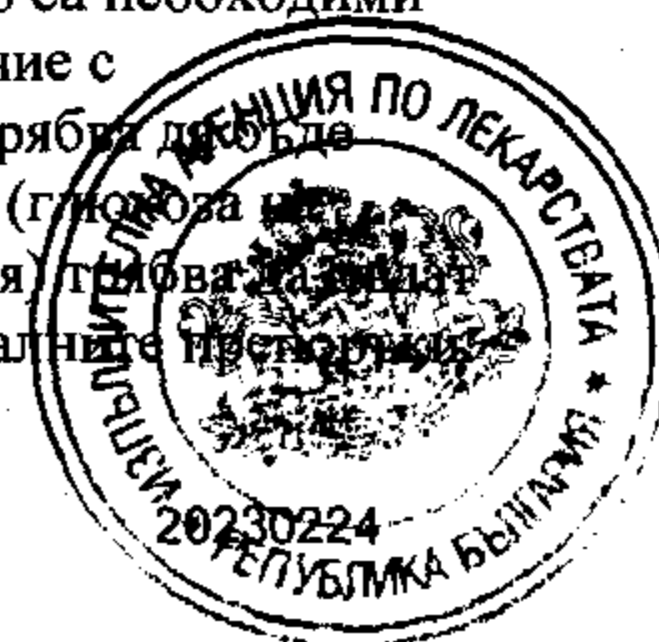
Има редки съобщения от постмаркетинговия период за фатална и нефатална чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи статини, включително симвастатин. Ако по време на терапията със симвастатин се появи тежко увреждане на черния дроб с клинични симптоми и/или хипербилирубинемия или жълтеница, тя трябва своевременно да се прекрати. В случай че не се открие друга причина, терапията със симвастатин не трябва да се възобновява.

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

Както и при други липидопонижаващи средства, умерени увеличения ($< 3 \times \text{ULN}$) на серумните трансaminaзи са били докладвани след терапия със симвастатин. Тези промени се появяват скоро след започване на терапията със симвастатин, често са преходни, не са съпътствани от симптоми и не налагат прекратяване на лечението.

Захарен диабет

Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от поява на диабет могат да предизвикат хипергликемия, при която са необходими специални грижи, като при диабет. Този риск, обаче, е незначителен в сравнение с понижението на съдовия риск при употребата на статини и следователно, не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациентите, при които има риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани едновременно клинично и биохимично в съответствие с националните препоръки.



Интерстициална белодробна болест

Докладвани са случаи на интерстициална белодробна болест с някои статини, включително симвастатин, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничната картина може да включва задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). При съмнение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на симвастатин при пациенти на 10 - 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са оценени в контролирано клинично изпитване при момчета в юношеска възраст (II стадий по Танер и повече) и при момичета, които са поне една година след менархе. При пациенти, лекувани със симвастатин профилът на нежелани реакции е подобен на този на пациентите, лекувани с плацебо. Дози, по-високи от 40 mg не са проучени при тази популация. В това ограничено контролирано изпитване, не е наблюдаван осезаем ефект върху растежа или половото съзряване при момчетата или при момичетата или върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.2, 4.8, и 5.1). Девойките в юношеска възраст трябва да бъдат посъветвани да използват подходящи контрацептивни методи по време на лечение със симвастатин (вж. точки 4.3 и 4.6). При пациенти под 18 години, ефикасността и безопасността при лечение над 48 седмици не са проучвани, а дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни. Симвастатин не е проучван при пациенти под 10-годишна възраст, нито при деца в предпубертетна възраст и момичета преди менархе.

Помощно вещество

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Множество механизми могат да допринесат за възможни взаимодействия с инхибитори на HMG Co-A редуктазата. Лекарства или билкови продукти, които инхибират определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортни пътища (напр. OATP1B), могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинова киселина и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

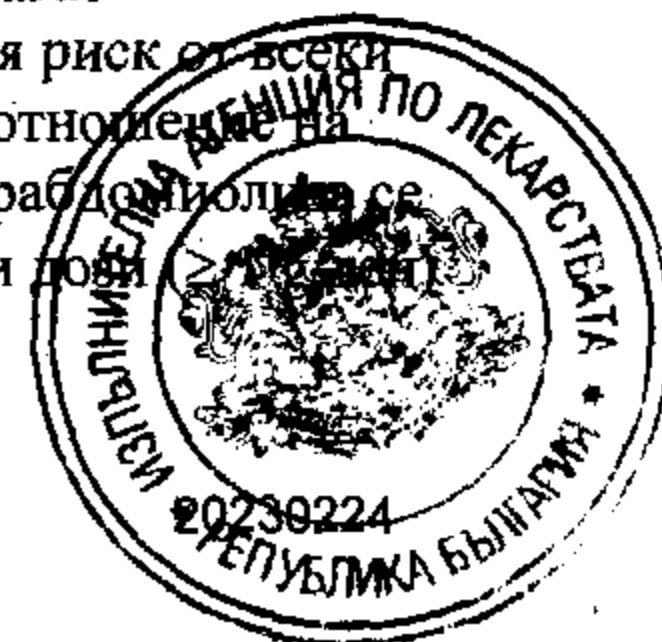
Консултирайте се с продуктовата информация на всички едновременно употребявани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия със симвастатин и/или възможността за ензимни или транспортерни промени и евентуалните корекции на дозата и схемите на прилагане.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидопонижаващи лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение.

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение с фибрати. Освен това, съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до увеличени плазмени концентрации на симвастатин (виж по-долу Фармакокинетични взаимодействия и точки 4.3 и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно, няма доказателство, че рискът от миопатия превишава сборния риск от всеки лекарствен продукт поотделно. Няма достатъчни данни за други фибрати по отношение на лекарствената безопасност и фармакокинетиката. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза се свързват с едновременното приложение на симвастатин с липидопонижаващи дозирани препарати (вж. точка 4.4).



Фармакокинетични взаимодействия

Препоръките при предписване на вещества, които си взаимодействат са обобщени в таблицата по-долу (допълнителни данни са дадени в текста; вж. също така точки 4.2., 4.3. и 4.4).

Лекарствени взаимодействия, свързани с повишен риск от миопатия/рабдомиолиза

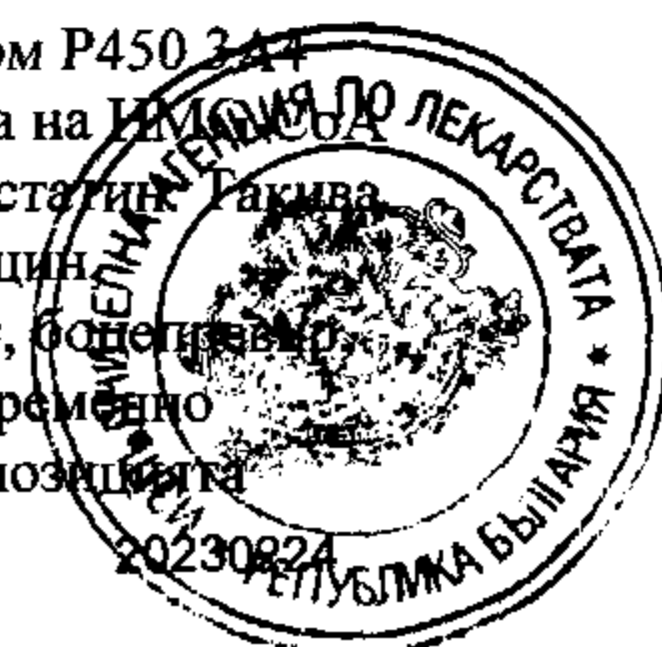
Средства, които си взаимодействат	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP3A4, напр.: итраконазол кетоназол позаконазол вориконазол еритромицин klarитромицин телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) боцепревир телапревир нефазодон кобицистат циклоспорин даназол гемфиброзил	Едновременното приложение със симвастатин е противопоказано.
Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Да не се превишава дозата от 10 mg симвастатин дневно.
фузидова киселина	Не се препоръчва едновременно приложение със симвастатин.
ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g/ден)	При азиатци не се препоръчва употребата със симвастатин
амиодарон амлодипин верапамил дилтиазем елбасвир гразопревир	Да не се превишава дозата от 20 mg симвастатин дневно
ломитапид	При пациенти с HoFH да не се надвишава 40 mg симвастатин дневно
даптомицин	При пациенти, използващи даптомицин трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин, освен ако ползите от едновременното приложение не надвишават риска (вж. точка 4.4).
тикагрелор	Не се препоръчват дози над 40 mg симвастатин дневно
сок от грейпфрут	При прием на симвастатин да се избягва употребата на сок от грейпфрут

Ефекти на други лекарствени продукти върху действието на симвастатин

Взаимодействия, включващи инхибитори на CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощни инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза, като увеличават концентрацията на симвастатин. Такива инхибитори са: итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, klarитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат. Едновременно приложение на итраконазол води до повече от десетократно увеличение на експозицията

IS/H/0409/001-003/IA/009



спрямо симвастатиновата киселина (активният метаболит бета-хидроксикиселина). Телитромицин причинява 11-кратно увеличение на експозицията спрямо симвастатиновата киселина.

Комбинацията с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказана, а така също и тази с гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.3). Ако не може да бъде избегнато лечение с мощни CYP3A4 инхибитори (вещества, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече), терапията със симвастатин трябва да бъде прекратена (и да се обмисли употреба на друг статин) по време на това лечение. Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбиниране на симвастатин с други, не толкова мощни CYP3A4 инхибитори: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.4).

Флуконазол

Докладвани са редки случаи на рабдомиолиза, свързана с едновременното приложение на симвастатин и флуконазол (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на циклоспорин, със симвастатин, следователно употребата на циклоспорин е противопоказана (вж. точки 4.3. и 4.4). Въпреки че механизмът не е напълно изяснен, циклоспорин увеличава AUC на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Увеличението на AUC на симвастатиновата киселина се дължи вероятно на потискане на CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол със симвастатин; следователно, употребата му с даназол е противопоказана (вж. точки 4.2 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличава AUC на симвастатиновата киселина 1,9 пъти, вероятно поради потискане на глюкуронирането и/или OATP1B1 (вж. точки 4.3. и 4.4). Едновременното приложение с гемфиброзил е противопоказано.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен при едновременно системно приложение на фузидова киселина и статини.. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично, фармакокинетично или и двете) все още не е изяснен. При пациенти, приемали комбинацията, е имало съобщения за рабдомиолиза (включително с фатален изход).

Ако е необходимо лечение със системна форма на фузидова киселина, приемът на симвастатин трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. **Вижте също точка 4.4.**

Амиодарон

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон със симвастатин (вж. точка 4.4). При клинично проучване е съобщено за миопатия при 6 % от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон. Следователно, при пациенти, провеждащи съпътстващо лечение с амиодарон дневната дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.

Калциеви антагонисти

- Верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на верапамил със симвастатин 40 mg или 80 mg (вж. точка 4.4). При едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на верапамил е довело до 2,3-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно отчасти се дължи на инхибирането на CYP3A4.



Следователно, дозата симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно верапамил.

- *Дилтиазем*

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на дилтиазем със симвастатин 80 mg (вж. точка 4.4). При едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем увеличава 2,7-пъти експозицията на симвастатинова киселина, вероятно поради инхибиране на CYP3A4. Следователно, при пациенти, провеждащи съпътстващо лечение с дилтиазем дневната дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.

- *Амлодипин*

При пациенти, лекувани едновременно с амлодипин и симвастатин има повишен риск от миопатия. При едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на амлодипин увеличава експозицията на симвастатинова киселина 1,6-пъти. Следователно, при пациенти, провеждащи едновременно лечение с амлодипин дневната дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.

Ломитапид

Рискът от миопатия и рабдомиолиза може да се увеличи при едновременно прилагане на ломитапид със симвастатин (вж. точки 4.3 и 4.4). Ето защо, при пациенти с HoFH, които получават съпътстващо лечение с ломитапид, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg дневно.

Умерени инхибитори на CYP3A4

При пациенти, приемащи други лекарства, характеризиращи се с умерено изразен инхибиторен ефект върху CYP3A4 и по-специално при по-високи дози симвастатин, рискът от миопатия може да бъде повишен (вж. точка 4.4).

Инхибитори на транспортния протеин OATP1B1

Симвастатиновата киселина е субстрат на транспортния протеин OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на транспортния протеин OATP1B1 може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатиновата киселина и до повишен риск от миопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на BCRP, включително продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir, може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ниацин (никотинова киселина)

Наблюдавани са редки случаи на миопатия/рабдомиолиза при едновременното приложение на симвастатин с липидопонижаващи дози ниацин (≥ 1 g/ден) (никотинова киселина). При едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на единична доза от 2 g никотинова киселина с удължено освобождаване едновременно с 20 mg симвастатин е довело до слабо увеличаване на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина, и на максималните плазмени концентрации (C_{max}) на симвастатинова киселина.

Тикагрелор

Едновременното приложение на тикагрелор със симвастатин повишава C_{max} на симвастатин с 81% и на AUC с 56% и увеличава C_{max} на симвастатиновата киселина с 64% и AUC с 52%, като в отделни случаи увеличението е 2 до 3 пъти. Едновременното приложение на тикагрелор с дози симвастатин, които надвишават 40 mg дневно може да причини нежелани реакции, предизвикани от симвастатин и трябва да се прецени спрямо потенциалните ползи. Няма ефект на симвастатин върху плазмените нива на тикагрелор. Едновременната употреба на тикагрелор с дози симвастатин надвишаващи 40 mg не се препоръчва.



Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут потиска цитохром P450 3A4. Едновременното приемане на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин увеличава експозицията на симвастатиновата киселина 7 пъти. Приемането на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и на симвастатин вечер увеличава симвастатиновата киселина 1,9 пъти. Следователно, приемането на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да се избягва.

Колхицин

При пациенти с бъбречно увреждане са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза при едновременен прием на колхицин и симвастатин. При пациенти, приемащи тази комбинация се препоръчва внимателно клинично наблюдение.

Даптомицин

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да бъде повишен при едновременно прилагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.4).

Рифампицин

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4, при пациенти, които провеждат продължително лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) може да се наблюдава липса на ефект на симвастатин. При фармакокинетично проучване при нормални доброволци, площта под кривата на плазмена концентрация/време (AUC) за симвастатинова киселина е намалена с 93 % при едновременно приложение с рифампицин.

Ефект на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин не притежава инхибиращ ефект върху цитохром P450 3A4. Следователно, не се очаква симвастатин да повлияе плазмените концентрации на вещества, метаболизиращи се чрез цитохром P450 3A4.

Перорални антикоагуланти

В две клинични изпитвания, едното проведено със здрави доброволци, а другото с пациенти с хиперхолестеролемия, симвастатин приложен в дневна доза от 20 - 40 mg слабо засилва ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, отчитано като международно нормализирано отношение (INR), се увеличава от 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 съответно при доброволци и пациенти спрямо изходното. Има данни за много редки случаи на повишено INR. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определяно преди началото на лечението със симвастатин и достатъчно често в началото на терапията, за да е сигурно, че няма значително отклонение в протромбиновото време. При стабилизиране на протромбиновото време, то може да бъде наблюдавано на интервали, обичайно препоръчвани за пациенти на кумаринови антикоагуланти. При промяна на дозата симвастатин или при прекратяване на лечението същата процедура трябва да се повтори. Терапията със симвастатин не води до кървене или промяна на протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на симвастатин е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3).

Не е установена безопасността при бременни жени. Не са били провеждани контролирани клинични изпитвания при бременни жени. Има получени редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори по време на бременност. Въпреки това, при анализ на резултатите при приблизително 200 проследени бременности с експозиция на симвастатин или друг подобен HMG-CoA редуктазен инхибитор през първия триместър на бременността, честотата на вродените аномалии е сравнима с тази при общата популация. Този брой бременности е статистически достатъчен, за да се изключи възможността от 2,5 пъти или по-голямо увеличение на вродените аномалии спрямо честотата при общата популация.



Въпреки, че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии при поколението на пациенти, приемащи симвастатин или друг подобен HMG-CoA редуктазен инхибитор, се различава от тази наблюдавана в общата популация, лечението на майките със симвастатин, може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерола. Атеросклерозата е хроничен процес и прекратяването на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало да има пренебрежително влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролия. Поради тези причини, симвастатин не трябва да се приема от бременни жени, от жени които се опитват да забременеят или се съмняват, че може да са бременни. Лечението със симвастатин трябва да се прекрати по време на бременност или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради потенциалния риск от поява на тежки нежелани лекарствени реакции, жени, приемащи симвастатин, не трябва да кърмят децата си (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма данни от клинични проучвания за ефектите на симвастатин върху фертилитета при хора. Симвастатин не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че по време на постмаркетинговия период в редки случаи се съобщава за замаяност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на следните нежелани събития, които са докладвани по време на клинични изпитвания и/или при постмаркетинговата употреба са категоризирани въз основа на оценката на честотите им, наблюдавани в големи, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включително Heart Protection Study (HPS) и Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), проведени съответно с 20 536 и 4 444 пациенти (вж. точка 5.1). В HPS са били документирани само сериозните нежелани събития, като миалгия, увеличение на серумните трансaminaзи и СК. В 4S, всички изброени по-долу нежелани реакции са били документирани. Ако честотата на нежеланите събития, предизвикани от симвастатин, в тези клинични изпитвания е била по-ниска или подобна на тази при плацебо, както и ако са били налице подобни причинно-следствени връзки при спонтанно докладваните събития, тези събития са категоризирани като „редки“.

За HPS (вж. точка 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 при пациентите, приемащи симвастатин 40 mg и тези, приемащи плацебо при средна продължителност на проучването над 5 години. Честотата на прекратяване поради настъпване на нежелани ефекти е сравнима (4,8 % при пациентите, приемащи симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1 % при пациентите, приемащи плацебо). При пациентите, приемащи симвастатин 40 mg, случаите на миопатия са < 0,1%. Повишени трансaminaзи (> 3 x ULN, потвърдено с повторно изследване) са наблюдавани при 0,21 % (n = 21) от пациентите, приемали 40 mg симвастатин, в сравнение с 0,09 % (n = 9) от пациентите, приемали плацебо.

Честотите на нежеланите събития са подредени както следва: много чести (> 1/10); чести (≥ 1/100, < 1/10); нечести (≥ 1/1 000, < 1/100); редки (≥ 1/10 000, < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).



Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилаксия

Психични нарушения

Много редки: безсъние

С неизвестна честота: депресия

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия

Много редки: нарушение на паметта

С неизвестна честота: миастения гравис

Нарушения на окото:

Редки: замъглено зрение, зрително увреждане

С неизвестна честота: очна миастения

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Редки: запек, болка в областта на корема, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит/жълтеница.

Много редки: фатална и нефатална чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, пруритус, алоpecia

Много редки: лихеноидни лекарствени ерупции

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миопатия* (включително миозит), рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4.), миалгия, мускулни крампи.

* В едно клинично проучване, миопатия се наблюдава по-често при пациенти, лекувани със симвастатин 80 mg/ден в сравнение с пациенти, лекувани с 20 mg/ден (1,0 % спрямо 0,02 %, съответно) (вж. точки 4.4 и 4.5).

Много редки: мускулна руптура.

С неизвестна честота: тендинопатия, понякога усложнена от руптура, имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия.

С неизвестна честота: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: астения

Има редки съобщения за изявен синдром на свръхчувствителност, с някои от следните признаци: ангиоедем, лупус-подобен синдром, полимиалгия ревматика, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, устни какашки, фоточувствителност, треска, зачервяване на лицето, диспнея и неразположение.



Изследвания:

Редки: увеличение на серумните трансминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил транспептидаза) (вж. точка 4.4. Черндробни ефекти), увеличена алкална фосфатаза, увеличени нива на серумната креатинкиназа (вж. точка 4.4.)

Съобщени са повишени стойности на HbA1c и серумната глюкоза на гладно при прием на статини, включително симвастатин.

При употребата на статини, включително симвастатин, има редки постмаркетингови съобщения за когнитивни нарушения (напр. загуба на паметта, лесно забравяне, амнезия, нарушения на паметта, обърканост). Като цяло съобщенията са били несериозни и обратими при прекратяване на лечението със статин, с различно време до поява на симптомите (от 1 ден до 1 година) и на отзвучаване (средно 3 седмици) на симптомите.

Следните допълнителни нежелани събития са съобщавани с някои статини:

- нарушения на съня, включително кошмари
- сексуална дисфункция
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТТ >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Педиатрична популация

В 48-седмично изпитване, включващо деца и юноши (момчета II стадий по Танер и повече и момичета с поне една година след менархе) 10 - 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (n = 175), профилът на безопасност и поносимост на групата, лекувана със симвастатин, е подобен на този в групата, приемала плацебо. Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване са неизвестни. Понастоящем няма достатъчно налични данни след лечение в продължение на 1 година (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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

До момента са докладвани единични случаи на предозиране; максималната приета доза е 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение при предозиране. В такива случаи трябва да се предприеме симптоматично и поддържащо лечение.

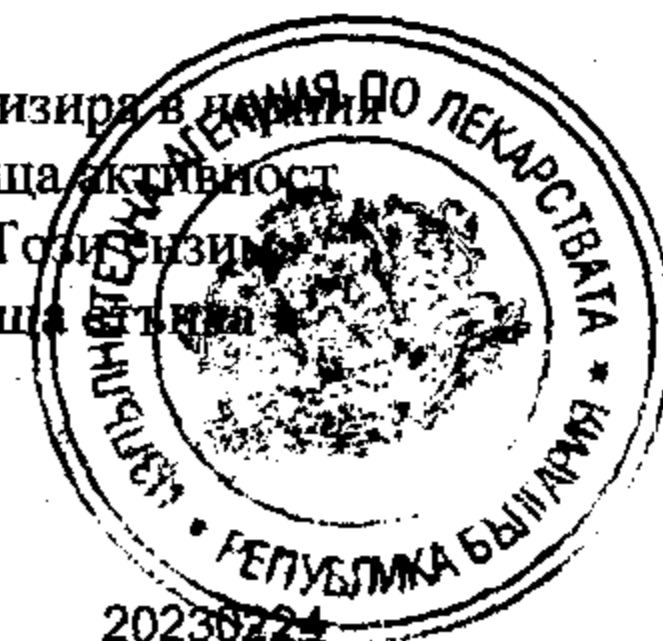
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори, АТС код: C10A A01

Механизъм на действие

След перорално приложение, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизират в черния дроб до съответната активна бета-хидроксикиселина, която има мощна потискаща активност спрямо HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси – 3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, ранна и скоростноопределяща стъпка в биосинтезата на холестерол.



Има данни, че симвастатин намалява нормални и повишени LDL-C концентрации. LDL се образуват от липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизират основно от високо афинитетния LDL рецептор. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на симвастатин може да включва едновременно редуция на VLDL-холестероловата (VLDL-C) концентрация и индукция на LDL рецептора, което води до намалено образуване и повишен катаболизъм на LDL-C. Аполипопротеин В също спада значително по време на лечение със симвастатин. В допълнение, симвастатин умерено увеличава HDL-C и намалява плазмения TG. В резултат на тези изменения, съотношението между общия холестерол спрямо HDL-C и LDL- към HDL-C се намалява.

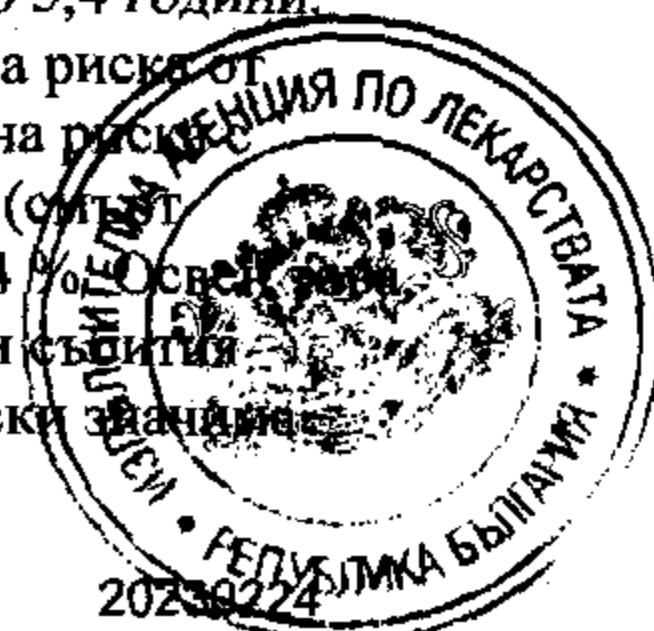
Клинична ефикасност и безопасност

Висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или съществуваща исхемична болест на сърцето

В Heart Protection Study (HPS), ефектите от терапия със симвастатин са оценени при 20 536 пациенти (на възраст 40 - 80 години), които са със или без хиперлипидемия и с исхемична болест на сърцето, друго оклузивно артериално заболяване или захарен диабет. В това изследване 10 269 пациенти са приемали симвастатин 40 mg дневно, а 10 267 пациенти са приемали плацебо със средна продължителност на лечението от 5 години. В началото, 6 793 пациенти (33 %) са имали стойности на LDL-C под 116 mg/dl; 5 063 пациенти (25 %) са били със стойности между 116 mg/dl и 135 mg/dl; 8 680 пациенти (42 %) са имали стойности над 135 mg/dl.

Лечението със симвастатин 40 mg дневно, в сравнение с плацебо, значително намалява риска от обща смъртност (1 328 [12,9 %] при пациенти, лекувани със симвастатин, в сравнение с 1 507 [14,7 %] при пациентите, лекувани с плацебо; $p = 0,003$), което се дължи на намаление на смъртността вследствие на коронарни инциденти с 18 % (587 [5,7 %] срещу 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; абсолютно намаляване на риска от 1,2 %). Намаляването на смъртните случаи, вследствие на причини, които не са свързани с кръвоносните съдове не е статистически значимо. Симвастатин също така намалява риска от големи коронарни инциденти (комбинирана крайна точка, състояща се от нефатален миокарден инфаркт или CHD смърт) с 27 % ($p < 0,0001$). Симвастатин намалява необходимостта от коронарни реваascularизационни процедури (включително коронарен артериален байпас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферни или друг вид некоронарни реваascularизационни процедури с 30 % ($p < 0,0001$) и 16 % ($p = 0,006$) съответно. Симвастатин намалява риска от мозъчен инсулт с 25 % ($p < 0,0001$), което се дължи на намаляване на исхемичния инсулт с 30%. Освен това, в подгрупата на пациенти с диабет, симвастатин намалява риска от поява на макроваскуларни усложнения, включително периферни реваascularизационни процедури (операции или ангиопластика), ампутации на долен крайник или язви на краката с 21 % ($p = 0,0293$). Пропорционалното намаление на съответните събития е подобно при всяка подгрупа изследвани пациенти, включително тези без исхемична болест, които са имали цереброваскуларно или периферно артериално заболяване (мъже и жени, на възраст под и над 70 години при включване в проучването, със или без хипертония, особено тези с LDL-холестерол под 3,0 mmol/l при включване).

В Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът от терапията със симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациенти с ИБС и изходни стойности на общия холестерол 212 - 309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/L). В това многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изследване, пациенти със стенокардия или претърпели миокарден инфаркт (MI) са лекувани с диета, стандартни грижи и или със симвастатин 20 - 40 mg дневно ($n = 2 221$) или с плацебо ($n = 2 223$) в продължение на средно 5,4 години. Симвастатин намалява риска от смъртни случаи с 30 % (абсолютно намаление на риска от 3,3 %). Рискът от смърт поради ИБС се намалява с 42 % (абсолютно намаление на риска от 3,5 %). Симвастатин също така намалява риска от големи коронарни инциденти (смърт вследствие на ИБС и доказан в болница тих, нефатален миокарден инфаркт) с 34 %. Освен симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални мозъчносъдови събития (инсулт и преходни исхемични пристъпи) с 28 %. Не е наблюдавана статистически значима разлика между групите по отношение на несърдечно-съдовата смъртност.



Проучването за ефективността на допълнително намаление на холестерол и хомоцистеин (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)) оценява ефекта от лечението със симвастатин 80 mg спрямо 20 mg (средно проследяване 6,7 години) върху големи съдови събития (големи съдови събития (MVEs); дефинирани като фатална ИБС, нефатален миокарден инфаркт (MI), процедура за коронарна реваascularизация, нефатален или фатален инсулт или периферна реваascularизационна процедура) при 12 064 пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт. Няма значима разлика в честотата на големи съдови събития (MVEs) между двете групи; симвастатин 20 mg (n = 1553; 25,7 %) спрямо симвастатин 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 до 1,01. Абсолютната разлика в стойностите на LDL-C между двете групи по време на курса на проучване е била $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Профилът на безопасност е бил подобен при двете лекувани групи, с изключение на честотата на миопатия, която е била около 1,0 % при пациенти, лекувани с 80 mg симвастатин в сравнение с 0,2 % при пациенти, лекувани с 20 mg симвастатин. Около половината от случаите на миопатия са възникнали през първата година от лечението. Честотата на миопатия през всяка следваща година на лечение е била около 0,1 %.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В изследвания, сравняващи ефикасността и безопасността при приложение на симвастатин в дневни дози от 10, 20, 40 и 80 mg, при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL-C е съответно 30, 38, 41 и 47 %. В изследвания, сравняващи пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия, приемащи симвастатин 40 mg и 80 mg, медианата на понижението на триглицеридите е съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), като средното увеличение на HDL-C е съответно 13 и 16 % (плацебо: 3 %).

Педиатрична популация

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, 175 пациенти (99 момчета II стадий по Танер и повече и 76 момичета, които са поне една година след поява на първа менструация) 10 - 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (heFH) са рандомизирани да приемат симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно изпитване). За включване в изпитването са се изисквали изходни стойности на LDL-C между 160 и 400 mg/dl и поне един родител със стойности на LDL-C > 189 mg/dl. Дозата на симвастатин (веднъж дневно вечер) е 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg за вторите 8 седмици и 40 mg след това. В 24-седмичното удължаване, 144 пациенти са предпочели да продължат лечението и са получили симвастатин 40 mg или плацебо.

Симвастатин е понижил значително плазмените концентрации на LDL-C, TG, и Apo B. Резултатите от удължаването на 48-та седмица са сравними с тези, наблюдавани в основното изпитване. След лечение в продължение на 24-седмици, средната достигната стойност на LDL-C е 124,9 mg/dl (диапазон: 64,0 - 289,0 mg/dl) в групата на лечение със симвастатин 40 mg, в сравнение с 207,8 mg/dl (диапазон: 128,0-334,0 mg/dl) в плацебо групата.

След лечение със симвастатин в продължение на 24-седмици (с дози, нарастващи от 10, 20 и до 40 mg дневно на 8-седмични интервали), симвастатин е понижил средната стойност на LDL-C с 36,8 % (плацебо: 1,1 % повишение от началното ниво), Apo B с 32,4 % (плацебо: 0,5 %), и средните нива на TG с 7,9 % (плацебо: 3,2 %) и е повишил средните стойности на HDL-C с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). Дългосрочните ползи от симвастатин върху сърдечно-съдовите събития при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са неизвестни.

Безопасността и ефикасността на дози над 40 mg дневно при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия не са проучени. Дългосрочната ефикасност на лечението със симвастатин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността при възрастните не е установена.



5.2. Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетичните свойства са оценени при възрастни. Няма налични фармакокинетични данни при деца и юноши.

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира добре и претърпява екстензивна първоначална чернодробна екстракция. Екстракцията в черния дроб зависи от кръвообращението в черния дроб. Черният дроб е и основното място на действие на активната форма. Наличността на бета-хидроксикиселина в системната циркулация след перорална доза симвастатин е по-малко от 5 % от дозата. Максимална плазмена концентрация на активни инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приложението на симвастатин. Едновременната консумация на храна не влияе на резорбцията.

Фармакокинетиката на единична и многократни дози симвастатин показва, че лекарственият продукт не кумулира след многократно дозиране.

Разпределение

Симвастатин и неговият активен метаболит се свързват с плазмените протеини над 95 %.

Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5). Главните метаболити на симвастатин, откриващи се в човешката плазма са бета-хидроксикиселина и 4 допълнителни активни метаболита. След перорално приложение на доза радиоактивно белязан симвастатин при хора, 13 % от радиоактивността се отделя чрез урината, а 60 % чрез изпражненията, в рамките на 96 часа. Количеството, открито в изпражненията представлява абсорбирани лекарствени еквиваленти, екскретирани чрез жлъчния сок, както и неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно инжектиране на метаболита бета-хидроксикиселина, полуживотът му е средно 1,9 часа. Средно само 0,3 % от *i.v.* приложената доза се екскретира в урината като инхибитори.

Симвастатин се поема активно в хепатоцитите от транспортера OATP1B1.

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP.

Специални популации

SLCO1B1 полиморфизъм

Носителите на SLCO1B1 ген, с.521T>C алел имат по-ниска OATP1B1 активност. Средната експозиция (AUC) на главния активен метаболит симвастатинова киселина е 120 % при хетерозиготните носители (CT) на C алела и 221 % при хомозиготните (CC) носители в сравнение с пациентите, които имат най-често срещания генотип (TT). В европейската популация C алелът се среща с честота от 18 %. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3. Предклинични данни за безопасност

На базата на конвенционални животински изследвания, относно фармакодинамика, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенност, не съществуват други рискове за пациентите, които да могат да се очакват въз основа на фармакологичния механизъм на действие. При максимални поносими дози при зайци и плъхове, симвастатин не предизвиква федални малформации и не оказва влияние върху фертилитета, репродуктивността или неонаталното развитие.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Прежелатинизирано (царевично) нишесте 1500

Бутилхидроксианизол (E320)

Аскорбинова киселина (E 300)

Лимонена киселина (E330)

Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)

Талк (E553b)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Триетилов цитрат (E1505)

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)

Повидон К-30

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

Срок на годност след първо отваряне на HDPE опаковката за таблетки: 6 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Съхранение след първо отваряне на HDPE опаковката за таблетки: Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/Al фолио

Опаковка за таблетки от HDPE с PP капачка

Опаковки:

Блистери:

Акталипид 10 mg филмирани таблетки: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 таблетки.

Акталипид 20 mg филмирани таблетки: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 таблетки.

Акталипид 40 mg филмирани таблетки: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 таблетки.

Опаковка за таблетки:

Акталипид 10 mg филмирани таблетки: 100, 250 и 500 таблетки

Акталипид 20 mg филмирани таблетки: 100, 250 и 500 таблетки

Акталипид 40 mg филмирани таблетки: 100 и 250 таблетки



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при употреба

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Акталипид 10 mg филмирани таблетки - рег. № 20080031
Акталипид 20 mg филмирани таблетки - рег. № 20080032
Акталипид 40 mg филмирани таблетки - рег. № 20080033

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

Дата на първо разрешаване: 18.02.2008 г.
Дата на последно подновяване: 19.09.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.03.2023

