

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рез. №	20070049/50/51
Разрешение №	62321-3 27-04-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХОЛЕСТА 10 mg филмирани таблетки
HOLLESTA 10 mg film-coated tablets

ХОЛЕСТА 20 mg филмирани таблетки
HOLLESTA 20 mg film-coated tablets

ХОЛЕСТА 40 mg филмирани таблетки
HOLLESTA 40 mg film-coated tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg симвастатин (*simvastatin*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg симвастатин (*simvastatin*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg симвастатин (*simvastatin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Филмирана таблетка

Холеста 10 mg : кръгли, двойно-изпъкнали розово-червени филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Холеста 20 mg и 40 mg: кръгли, двойно-изпъкнали розово-червени филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

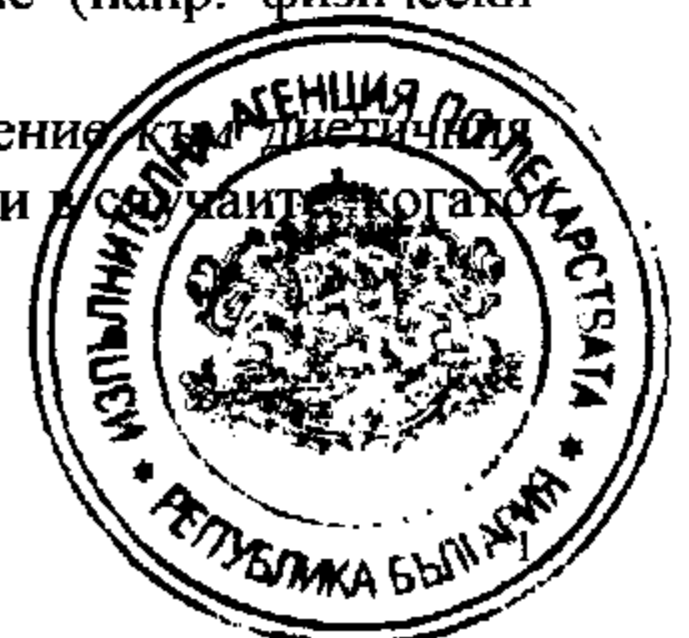
4.1 Терапевтични показания

- *Хиперхолестеролемия*

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия като допълнение към диетичния режим в случаите, когато диетата и друго нелекарствено лечение (напр. физически упражнения, намаляване на теллото) не дават очакваните резултати.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ) като допълнение към диетичния режим и друго лечение, понижаващо липидемията (напр. LDL-афереза), както и в случаите, когато такова лечение не е подходящо.

- *Профилактика на сърдечно-съдови усложнения*



За понижаване на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови усложнения при пациенти с манифестна атеросклеротична сърдечно-съдова болест или захарен диабет с нормални, както и с повишени нива на холестерол като допълнение към другата кардиопротективна терапия и към начините за намаляване на рисковите фактори (вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата може да варира от 5 до 80 mg симвастатин дневно, като еднократен перорален прием вечер. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се осъществява през интервали, не по-къси от 4 седмици, до достигане на максимална доза от 80 mg, приети като еднократна доза вечер. Доза от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения, при които не е постигнат успех от лечението с по-ниски дози и когато очакваната полза превишава потенциалния риск (вижте точки 4.4 и 5.1).

Хиперхолестеролемия

Пациентите трябва да спазват стандартен, понижаващ холестерола диетичен режим и да продължават да се придържат към него по време на лечението с Холеста. Обичайната стартова доза е 10-20 mg дневно, приети вечер като единична доза. Пациенти, които се нуждаят от значително редуциране на LDL-холестерола (повече от 45%) могат да започнат с 20-40 mg дневно, приети еднократно вечер. Корекциите на дозата трябва да се правят по начина, описан по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Съгласно резултатите от контролирани клинични изпитания препоръчителната начална доза Холеста е 40 mg дневно вечер. При такива пациенти Холеста трябва да се прилага като допълнение към друга липидопонижаваща терапия (напр. LDL-афереза) или в случаите, когато такива процедури липсват.

При пациенти, приемащи ломитапид едновременно с Холеста, дозата на Холеста не трябва да превишава 40 mg дневно (вижте точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Профилактика на сърдечно-съдови усложнения

При пациенти с висок риск на коронарна сърдечна болест (КСБ, със или без хиперлипидемия) обичайната доза Холеста е 20 до 40 mg веднъж дневно вечер. Лекарствената терапия може да започне едновременно с подходящ диетичен режим и съответни физически упражнения. При необходимост дозата трябва да се коригира.

Съпътстваща терапия

Холеста е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини. Приемът на Холеста трябва да става >2 часа преди или >4 часа след прием на секвестранта.

При пациенти, приемащи Холеста едновременно с фибрати, други освен гемфиброзил (вижте точка 4.3) или, фенофибрат, дозата на Холеста не бива да превишава 10 mg дневно.

При пациенти, приемащи амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем или продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir, едновременно с Холеста, дозата на Холеста не бива да превишава 20 mg дневно (вижте точки 4.4 и 4.5).

Дозироване при пациенти с бъбречна недостатъчност



Не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) дози, превишаващи 10 mg дневно трябва внимателно да се преценяват и ако се счете, че е нужно, да се прилагат с внимание.

Приложение при пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

Приложение при деца и юноши (10-17 годишна възраст)

При деца и юноши (момчета във фаза II или по-висока по скалата на Tanner и момичета поне една година след установяване на менархе на възраст 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната препоръчителна начална доза е 10 mg веднъж дневно вечер. Децата и юношите трябва да спазват стандартен понижаващ холестерола хранителен режим преди започване на лечението със симвастатин; придържането към диетата трябва да продължи и след започване на лечение със симвастатин. Препоръчителната доза варира от 10 до 40 mg дневно; максималната препоръчителна доза е 40 mg дневно. Дозата трябва да е индивидуализирана съобразно целта на терапията и препоръките за педиатричната популация (вижте точки 4.4 и 5.1). Промяната в дозата трябва да става след интервал от 4 седмици или по-дълъг.

Безопасността и ефикасността на Холеста при деца преди пубертетна възраст все още не са установени.

Начин на приложение

Перорално. Холеста може да бъде прилаган като еднократна доза вечер.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активни чернодробни заболявания или неясни състояния с персистентно повишени нива на серумните трансаминази;
- Бременност и кърмене (вижте точка 4.6);
- Едновременен прием на мощни инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) (напр. итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори като нелфинавир, боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон и лекарствени продукти съдържащи кобицистат) (вижте точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вижте точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на ломитапид с Холеста в дози > 40 mg при пациенти с ХоФХ (вижте точки 4.2, 4.4 и 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миастения

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 Холеста трябва да се спрے в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) приложение на същия или различен статин.



Миопатия/рабдомиолиза

Симвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA (3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А) редуктазата, понякога предизвиква миопатия, която се изразява с мускулни болки, болезненост или слабост като нивото на креатинин киназата може да достигне десеткратно повишение над горната граница на нормата. Миопатията понякога може да приеме формата на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност в резултат на миоглобинурия и много рядко може да се стигне до фатален изход. Високи стойности на инхибиция на HMG-CoA редуктазата в плазмата увеличават риска от миопатия (например: повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), което може да се дължи, частично, на взаимодействията с лекарства, които се намесват в метаболизма на симвастатин и/или транспортните пътища (вж. точка 4.5). Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. В базата данни на клинично изпитание обхванало 41 413 пациента, приемащи симвастатин, 24 747 от които (приблизително 60%) са лекувани и проследени средно най-малко 4 години, случаите на миопатия са приблизително 0,03%, 0,08% и 0,61% при дози съответно 20, 40 и 80 mg дневно. В хода на тези изпитания пациентите са наблюдавани внимателно и някои взаимодействия с лекарства са били изключени.

В клинични изпитания, при които пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда са третирани с 80 mg симвастатин дневно (проследяване средно 6,7 години), случаите на миопатия са приблизително 1,0% в сравнение с 0,02% при пациентите, получавали 20 mg дневно. Приблизително половината от случаите на миопатия са възникнали през първата година на лечението. Случаите на миопатия през всяка последваща година на лечението са приблизително 0,1% (вижте точки 4.8 и 5.1).

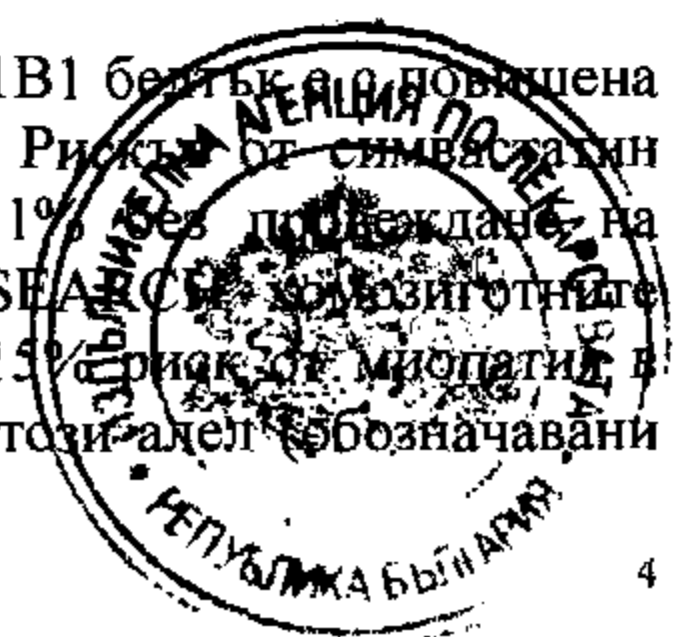
При пациенти на лечение със симвастатин 80 mg, рискът от миопатия е по-висок, отколкото при пациенти на лечение с други статини със сходна ефикасност по отношение на понижаването на LDL-C. Следователно дозата Холеста от 80-mg трябва да се използва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, при които с по-ниски дози не са постигнати терапевтичните цели и в случай, че очакваната полза надвишава потенциалните рискове. При пациенти, приемащи симвастатин 80 mg, при които се налага прием на лекарствен продукт, участващ в лекарствени взаимодействия, трябва да се използва по-ниска доза на симвастатин или алтернативно лечение с друг статин, който е с по-нисък потенциал за лекарствени взаимодействия (вижте по-долу *Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия на продукта* и точки 4.2, 4.3 и 4.5).

В клинично изпитване, при което пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване са лекувани със симвастатин 40 mg дневно (медиана на проследяването 3,9 години), честотата на миопатия е приблизително 0.05% при не-китайци (n=7367), сравнено с 0.24% при китайци (n=5468). Тъй като в това клинично изпитване от азиатското население са оценени само китайци, при предписване на симвастатин на пациенти от Азия трябва да се подхожда с повишено внимание и да се употребява най-ниската доза, ако е необходимо.

Намалена функция на транспортните протеини

Намалената функция на чернодробните OATP транспортни протеини може да повиши системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Намалената функция може да възникне в резултат на инхибиция от взаимодействащо лекарство (напр. циклоспорин) или при пациент с SLCO1B1 c.521T>C genotype.

Пациент с SLCO1B1 алел (c.521T>C), кодиращ по-слабо активния OATP1B1 белтък е с повишена системна експозиция на симвастатин и с повишен риск от миопатия. Рискът от симвастатин асоциирана миопатия при високи дози (80 mg) като цяло е около 1% без проследяване на генетичното изследване. Въз основа на резултатите от пручването SEARCH, хетерозиготните носители на С алела (обозначавани също CC), лекувани с 80 mg са с 15% по-висок риск от миопатия в рамките на една година, докато рискът при хетерозиготни носители на този алел (обозначавани



СТ) е 1,5%. Съответният риск при пациентите с най-често срещания генотип (ТТ) е 0,3% (вижте точка 5.2).

Където е възможно, трябва да се има предвид генотипиране за наличие на С алел преди назначение на 80 mg симвастатин като част от преценката на съотношението полза/риск за отделния пациент и високите дози да се избягват при пациенти, оказали се с СС генотип. Въпреки това отсъствието на този ген не изключва появата на миопатия.

Определяне на креатин киназа

Креатин киназата (СК) не бива да се определя след тежки физически натоварвания или при наличие на други възможни причини за нейното повишение, тъй като това би затруднило интерпретирането на резултата. Ако базовите стойности на СК са значително повишени (>5 пъти над горната допустима граница), се налага повторно определяне в рамките на 5 до 7 дни за потвърждение на резултата.

Преди започване на лечение

Всички пациенти, започващи лечение със симвастатин, включително и тези, на които се увеличава дозата симвастатин, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия и да се инструктират да съобщават навреме за всякакви неочаквани болки, чувствителност или слабост на мускулите. Пациентите с предиспозиращи фактори за рабдомиолиза трябва да се наблюдават внимателно. С цел да се определи референтното базово ниво преди да се започне лечение трябва да се определят стойностите на СК в следните случаи:

- напреднала възраст (≥ 65 години);
- женски пол;
- бъбречна недостатъчност;
- неконтролиран хипотиреозидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения;
- съобщение за мускулна токсичност в миналото, предизвикана от статини или фибрати;
- алкохолна зависимост.

В такива случаи рискът от лечението трябва да се прецени по отношение на очакваната полза като се препоръчва клинично наблюдение. Ако пациентът съобщава за предхождащо мускулно разстройство при прием на статини или фибрати, лечението с друг представител на тази група лекарства трябва да се започва при изключително внимание. Ако базовите нива на креатин киназата са значително повишени (>5 пъти над горната допустима граница), не бива да се започва лечение.

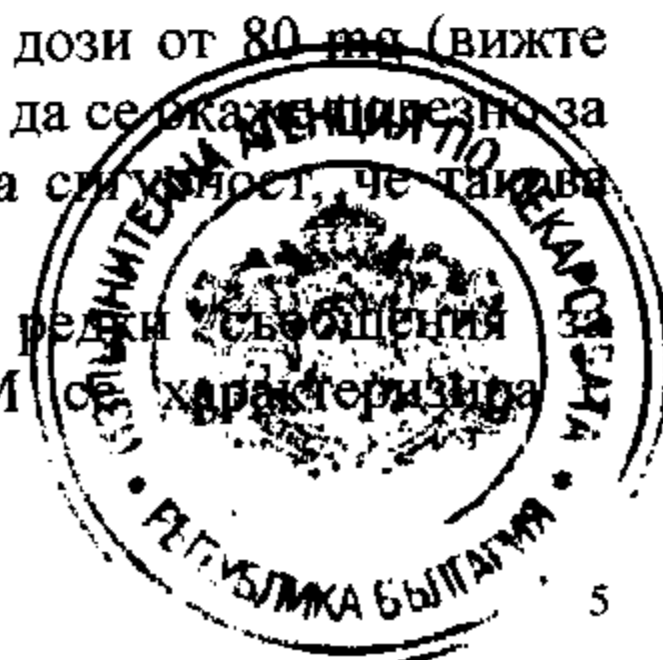
По време на лечение

Ако в хода на лечение със статин се появят мускулни болки, слабост или крампи, необходимо е да се провери нивото на креатин киназа. Ако при липса на тежки физически усилия стойностите са значително повишени (5-кратно превишаващи горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови. Ако по други причини се предполага развитие на миопатия, лечението също трябва да се преустанови.

Ако симптомите отзвучат и стойностите на СК се нормализират, подновяването на лечението със същия или с алтернативен статин може да се обмисли, но под внимателно наблюдение и с най-ниската доза.

По-висока честота на миопатия е наблюдавана при пациенти, достигнали дози от 80 mg (вижте точка 5.1). Препоръчва се периодично измерване на СК, тъй като това може да се окаже полезно за откриване на субклинични случаи на миопатия. Независимо от това няма сигурност, че такова мониториране ще предотврати миопатия.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира



персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини.

Лечението със симвастатин трябва временно да се прекъсне няколко дни преди планови хирургични интервенции, както и в останалите случаи, когато се налагат хирургични интервенции.

Мерки за редуциране на риска от миопатия, предизвикан от лекарствени взаимодействия (вижте също точка 4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значително повишен при едновременната употреба на симвастатин с мощни инхибитори на СУР3А4 (като итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, НІV протеазни инхибитори като нелфинавир, боципревир, телапвир, нефазодон, лекарствени продукти съдържащи кобицистат), както и с гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Употребата на тези лекарствени продукти е противопоказана (вижте точка 4.3).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е повишен също и при едновременна употреба с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с високи дози симвастатин (вижте точка 4.2 и 4.5). Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен при едновременния прием на фузидова киселина със статини (вижте точка 4.5). При пациенти с ХоФХ, рискът може да се повиши при едновременната употреба на ломитапид със симвастатин.

Следователно, що се отнася до инхибиторите на СУР3А4, едновременната употреба на симвастатин с итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, НІV протеазни инхибитори (нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон лекарствени продукти съдържащи кобицистат е пртивоказана (вижте точки 4.3 и 4.5). Ако лечението с мощни СУР3А4 инхибитори (средства, които повишават площта под кривата (AUC) приблизително 5 пъти или повече) е наложително, тогава приемът на симвастатин трябва временно да се преустанови, докато трае приемът на другото лекарство. Нещо повече, внимание е необходимо и когато симвастатин се прилага едновременно с други, по-слаби инхибитори на СУР3А4: флуконазол, верапамил, дилтиазем (вижте точки 4.2 и 4.5). Сокът от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение със симвастатин.

Употребата на симвастатин с гемфиброзил е противопоказана (вижте точк 4.3). Поради повишения риск от миопатия и рабдомиолоза, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи симвастатин заедно с други фибрати, с изключение на фенофибрат (вижте точки 4.2 и 4.5). Предписването на симвастатин с фенофибрат трябва да се извършва с повишено внимание, тъй като всеки един от тези агенти може да причини миопатия, когато се приема самостоятелно.

Симвастатин не трябва да се приема едновременно със системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е считана за крайно необходима, приемът на симвастатин трябва да бъде прекратен по време на лечението с фузидова киселина. Налице са съобщения за рабдомиолиза (включително и смъртни случаи) при пациенти, приемащи тази комбинация (вижте точка 4.5). Пациентите трябва незабаво да потърсят медицинска помощ, ако почувстват някакви симптоми като мускулна слабост, болка и болезненост.

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

При изключителни обстоятелства, където се налага продължителна системна употреба на физидинова киселина, напр. при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременната употреба на симвастатин и фузидова киселина трябва да бъде обмислена на индивидуална основа и само под стриктно лекарско наблюдение.

Едновременната употреба на симвастатин в дози, по-вискои от 20 mg дневно с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем трябва да се избягва. При пациенти с ХоФХ



едновременната употреба на симвастатин в дози по-високи от 40 mg дневно с ломитапид трябва да се избягва (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Пациентите, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определени като умерено мощни инхибитори на CYP3A4, особено във високи дози симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия. Може да се наложи коригиране на дозата на симвастатин при едновременно приложение на симвастатин с умерено мощни инхибитори на CYP3A4 (агенти, увеличаващи AUC приблизително 2-5 пъти). За някои определени умерени инхибитори на CYP3A4 като дилтизем, максималната препоръчителна доза на симвастатин е 20 mg (вижте точка 4.2).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир), може да доведе до повишени плаземни концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия: следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата симвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир със симвастатин не е проучено; все пак дозата на **симвастатин не трябва да надвишава 20mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир** (вж. точка 4.5).

Съобщавани са редки случаи на миопатия/рабдомиолиза, свързани с едновременната употреба на инхибитори на HMG-CoA редуктазата и ниацин (никотинова киселина) в липид-модифициращи дози (≥ 1 g дневно), всеки от които по отделно може да предизвика миопатия, прилаган самостоятелно.

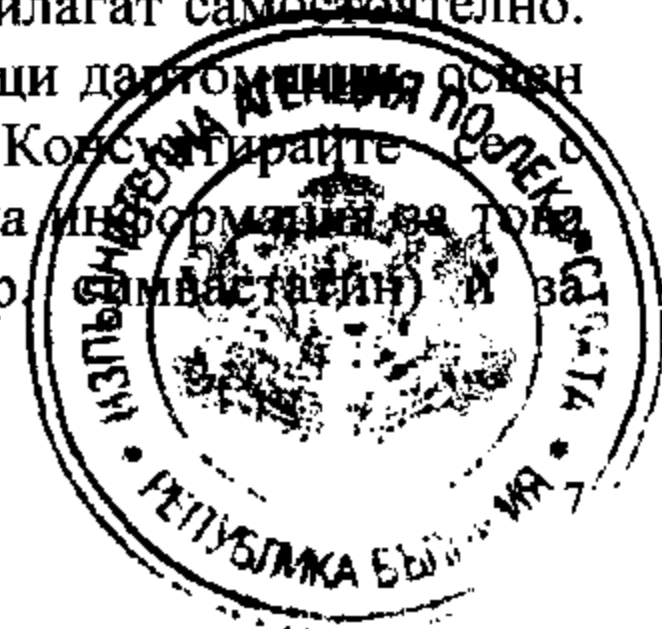
В клинично изпитване (медиана на проследяването 3,9 години), включващо пациенти с висок риск за сърдечно-съдово заболяване и с добре контролирани нива на LDL-C, лекувани със симвастатин 40 mg дневно със или без езетимиб 10 mg не е имало допълнителна полза върху сърдечно-съдовите резултати при добавянето на ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно). Следователно, лекарите обмислящи комбинирано лечение със симвастатин и ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно), или продукти, съдържащи ниацин, трябва внимателно да оценят потенциалните ползи и рискове и трябва внимателно да проследяват пациентите за признаци и симптоми на мускулна болка, болезненост или слабост, особено по време на първите месеци от лечението и когато дозата на някои от тези продукти се увеличава.

Освен това, честотата на миопатия в това изпитване е приблизително 0,24% при китайци лекувани или със симвастатин 40 mg, или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg, сравнено с 1,24% при китайци, лекувани със симвастатин 40 mg, или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg, на които е приложено едновременно никотинова киселина/ларопопрант 2000 mg/40 mg с удължено освобождаване. Въпреки че в това клинично изпитване са оценени само китайци от азиатското население, тъй като честотата на миопатия е по-висока при китайци, отколкото при неазиатци, едновременното приложение на симвастатин с ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (≥ 1 g дневно) не се препоръчва при азиатци.

Аципимокс е структурно свързан с ниацин. Въпреки, че аципимокс не е проучван, рискът от мускулна токсичност може да бъде сходен с 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 Холеста при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Коригирайте информацията на 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. (Вижте точка 4.5).



Чернодробни ефекти

В клинични изпитания при няколко възрастни пациента, получавали симвастатин, е наблюдавано персистентно повишение (до >3 пъти над максималната допустима стойност) на серумните трансминази. Когато приемът на симвастатин от тези пациенти е бил прекъснат или преустановен, нивата на трансминазите обикновено бавно са се възстановили до изходните си нива от преди започване на лечението.

Препоръчително е проведането на функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и след това, когато е клинично показано. Пациенти, при които се налага доза от 80 mg, трябва допълнително да се изследват преди повишаването на дозата и 3 месеца след започване на прилагането ѝ, както и периодически след това (напр. на всеки 6 месеца) през първата година от терапията. Необходимо е специално внимание към пациентите, при които нивата на серумните трансминази се повишават, като при тях изследванията трябва да се повтарят точно навреме и по-често. Ако стойностите на трансминазите показват тенденция към повишаване и особено, ако достигнат трикратно по-високи стойности от горната граница на нормата като персистират на това ниво, приемът на симвастатин трябва да се преустанови. Трябва да се има предвид, че АЛАТ може да произхожда от мускулите, ето защо повишаването на АЛАТ и СК може да означава наличие на миопатия (вижте по-горе *Миопатия/Рабдомиолиза*).

По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на фатална и нефатална чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи статини, включително симвастатин. Ако се появи тежко чернодробно увреждане с клинични симптоми и/или хипербилирубинемия или жълтеница по време на лечение с Холеста, незаавно прекратете лечението. Ако не бъде открита друга етиология, не започвайте отново лечението с Холеста.

Този медицински продукт трябва да се предписва с внимание при пациенти, консумиращи значителни количества алкохол.

Както и при други липидопонижаващи средства се съобщава за умерено (<3-кратно горната граница на нормата) повишение на серумните трансминази при терапия със симвастатин. Тези промени се наблюдават скоро след започване на приема на симвастатин, често са транзиторни, не са придружени от никакви оплаквания и не налагат преустановяване на лечението.

Захарен диабет

Някои данни предполагат, че статините, като клас, повишават кръвната захар и при някои пациенти, с висок риск от развитие на диабет, могат да създадат ниво на хипергликемия, при което е показана стандартна грижа за диабета. Този риск обаче се компенсира чрез понижаване на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за преустановяване на лечението със статин. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса (BMI) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат мониториранни клинично и биохимично съгласно националните препоръки.

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщавано е за интерстициално белодробно заболяване при някои статини, включително симвастатин, особено при продължително лечение (вижте точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, треска). Ако има съмнение, че пациентът е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статин трябва да се преустанови.

Педиатрична популация



Употреба при деца и юноши (10-17 годишна възраст)

Безопасността и ефективността на симвастатин при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 години е определена в контролирано клинично изпитване при момчета във фаза II или по-висока по Танер и при момичета, които са поне една година след менархе. Пациентите, третирани със симвастатин, са показали профил на нежеланите лекарствени реакции подобен на този при пациентите, третирани с плацебо. **В тази възрастова група не са изпитвани дози над 40 mg.** В ограниченото контролирано изпитание не е установен забележим ефект върху развитието или половото съзряване при подрастващите момчета и момичета и никакъв ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вижте теочки 4.2, 4.8 и 5.1). Подрастващите момичета трябва да бъдат посъветвани за подходящи контрацептивни методи, докато се лекуват със симвастатин (вижте точка 4.3 и 4.6). При пациентите под 18-годишна възраст ефективността и безопасността не са изследвани за периоди на лечение, по-дълги от 48 седмици и дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни.

Ефектът на симвастатин не е изследван при пациенти под 10-годишна възраст, нито при деца преди пубертета и момичета преди настъпване на менструация

Холеста съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнлактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Множество механизми могат да допринесат за потенциалните взаимодействия с инхибиторите на HMG Co-A редуктазата. Лекарствени или билкови продукти които потискат някои ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортни пътища (напр. OATP1B), могат да повишат нивата на плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинска киселина и да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Консултирайте продуктова информацията относно всички съпътстващи лекарства, за да получите допълнителна информация относно техните потенциални взаимодействия със симвастатин и/или възможността за изменения в действието на ензимите или транспортните пътища и възможни корекции на дозата и схемите на прием.

Проучванията за взаимодействия са провеждани само с възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с понижаващи липидите медицински продукти, които могат да предизвикат миопатия, прилагани самостоятелно

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, се увеличава при едновременно приложение с фибрати.

В допълнение съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишени плазмени нива на симвастатин (вижте по-долу *Фармакокинетични взаимодействия* и точки 4.2 и 4.4). Не се намират данни, че когато симвастатин и фенофибрат се назначават едновременно рискът от миопатия може да превиши сумата от индивидуалните рискове за всеки от продуктите. Няма адекватни фармакокинетични данни относно лекарствената безопасност при комбинация с други фибрати. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на симвастатин с липид-понижаващи дози (≥ 1 g дневно) на илацин (вижте точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия



Препоръките при предписване в случаи на взаимодействия с други лекарства са обобщени в таблицата по-долу (допълнителни подробности могат да се намерят в текста; вижте също точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Лекарствени взаимодействия, свързани с повишен риск от миопатия/рабдомиолиза	
Взаимодействащи лекарствени продукти	Препоръки при предписване
Мощни СУРЗА4 инхибитори: - Итраконазол - Кетоназол - Позаконазол - Вориконазол - Еритромицин - Кларитромицин - Телитромицин - HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) - Боцепревир - Телапревир - Нефазодон - Кобицистат - Циклоспорин - Даназол - Гемфиброзил	Противопоказани за едновременно приложение със симвастатин
Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Дневната доза симвастатин не трябва да надвишава 10 mg
Фузидова киселина	Не се препоръчва със симвастатин.
Ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g дневно)	Не се препоръчва със симвастатин при Азиатци
Амиодарон Верапамил Дилтиазем Амлодипин Елбасвир Гразопревир	Дневната доза симвастатин не трябва да надвишава 20 mg
Ломитапид	Да не се превишава дозата от 40 mg симвастатин при пациенти с ХоФХ
Даптомицин	Трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска (вж. точка 4.4)
Сок от грейпфрут	Да се избягва приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин

Ефекти на други медицински продукти върху симвастатин:



Взаимодействия, включващи инхибитори на CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на концентрацията и инхибиторната активност в плазмата на HMG-CoA редуктазните инхибитори по време на лечение със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIVпротеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир и нефазодон и лекарствени продукти съдържащи кобицистат. Едновременното приложение с итраконазол е довело до 10-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина (активният метаболит е бета-хидроксикиселина). Телитромицин е предизвикал 11-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина.

Затова комбинирането с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIVпротеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон и лекарствени продукти съдържащи кобицистат е противопоказано, както и с гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вижте точка 4.3). Ако лечението с мощни инхибитори CYP3A4 (средства които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече е наложително, приемът на симвастатин трябва да се преустанови по време на терапевтичния курс (и да се обмисли употребата на алтернативен статин). Трябва да се внимава и когато симвастатин се прилага комбинирано с някои други по-слаби инхибитори на CYP3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вижте точки 4.2 и 4.4).

Флуконазол

Съобщени са редки случаи на рабдомиолиза, свързани с едновременната употреба на симвастатин и флуконазол (вижте точка 4.4).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на циклоспорин и симвастатин. По тази причина употребата на на лечение с циклоспорин е противопоказана (вижте точки 4.3 и 4.4). Въпреки че механизмът не е напълно разгадан, установено е, че циклоспорин повишава AUC на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Повишаването на AUC на симвастатиновата киселина се дължи предимно на частичната инхибиция на CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

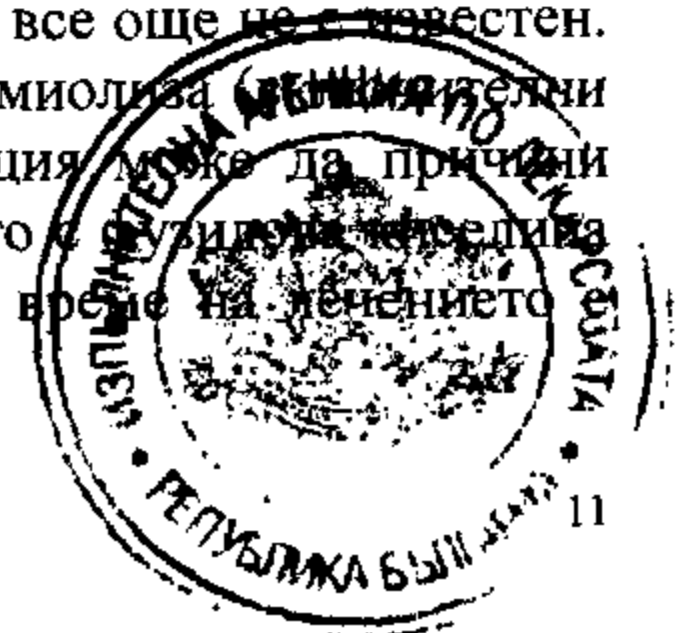
Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на даназол със симвастатин; поради тази причина употребата с даназол е противопоказана (вижте точки 4.3 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличава 1,9-кратно AUC на симвастатиновата киселина вероятно поради инхибиция на глюкуронидиращия път и/или OATP1B1 (вижте точки 4.3 и 4.4). Едновременното приложение с гемфиброзил е противопоказано.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се повиши при едновременното системно приложение на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, приемащи тази комбинация са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход). Едновременното приложение на тази комбинация може да причини повишаване на плазмените концентрации на двете лекарства. Ако лечението с фузидова киселина е необходимо, лечението със симвастатин трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина (вижте точка 4.4).



Амиодарон

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на амиодарон с по-високи дози симвастатин (вижте точка 4.4). В клинични изследвания е съобщено за миопатия в 6% от пациентите, получавали 80 mg симвастатин с амиодарон. Следователно, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, приемащи съпътстващо лечение с амиодарон.

Калциеви антагонисти

- Верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е повишен при едновременно приложение на верапамил и симвастатин с доза 40 mg или 80 mg (вижте точка 4.4). Във фармакокинетични проучвания е установено, че едновременното приложение с верапамил води до 2,3-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина предимно поради частична инхибиция на CYP3A4. Затова дозата симвастатин не бива да надвишава 20 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с верапамил.

- Дилтиазем

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на дилтиазем със симвастатин 80 mg (вижте точка 4.4). Във фармакокинетично проучване е установено, че едновременното приложение с дилтиазем води до 2,7-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина предимно поради частична инхибиция на CYP3A4. Затова дневната доза симвастатин не бива да надвишава 20 mg при пациентите, лекувани едновременно с дилтиазем.

- Амлодипин

Пациентите на амлодипин, приемащи едновременно симвастатин, са с повишен риск от миопатия. Във фармакокинетично проучване е установено, че едновременното приложение с амлодипин води до 1,6-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина. Затова дневната доза симвастатин не бива да надвишава 20 mg при пациентите, лекувани едновременно с амлодипин.

Ломитапид

При едновременно приложение на ломитапид със симвастатин, рискът от миопатия и рабдомиолиза може да се повиши (вижте точки 4.3 и 4.4). Следователно, при пациенти с ХоФХ, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg дневно при съпътстваща терапия с ломитапид.

Умерено мощни инхибитори на CYP3A4

Пациентите, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определени като умерено мощни инхибитори на CYP3A4, особено ако са на висока доза симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия (вижте 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 повишаване на плазмените концентрации на симвастатинова киселина и повишен риск от миопатия (вижте точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP)

Едновременно приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на BCRP, включително продукти съдържащи елбасвир или гразопревир, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ниацин (никотинова киселина)



Съобщени са редки случаи на миопатия/рабдомиолиза при едновременно приложение на симвастатин с липид понижаващи дози (≥ 1 g дневно) ниацин (никотинова киселина). Във фармакокинетично проучване е установено, че приемът на 2 g еднократна доза никотинова киселина с удължено освобождаване едновременно с 20 mg симвастатин води до умерено повишение на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина и на C_{max} на плазмените концентрации на симвастатинова киселина.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременното приемане на големи количества (над 1 L дневно) на сок от грейпфрут заедно със симвастатин води до 7-кратно увеличение на концентрацията на симвастатинова киселина. Прием на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и на симвастатин вечер води до 1,9-кратно повишение. Затова се налага пиенето на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин да се избягва.

Колхицин

Съществуват съобщения за миопатия и рабдомиолиза при едновременен прием на колхицин и симвастатин от пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се клинично наблюдение при такива пациенти, лекувани с тази комбинация.

Доптамицин

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

Рифампицин

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4, пациентите на продължителна терапия с рифампицин (напр. при лечение на туберкулоза) могат да съобщят за липса на ефект от симвастатин. При фармакокинетично проучване на здрави доброволци е установено, че AUC на симвастатиновата киселина е понижена с 93% при едновременно приложение с рифампицин.

Ефект на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин не оказва инхибиращ ефект върху цитохром P4503A4. Затова не се очаква симвастатин да повлиява плазмените концентрации на веществата, метаболизирани чрез цитохром P4503A4.

Перорални антикоагуланти

В две клинични проучвания, едното на здрави доброволци, а другото на хиперхолестеролемични пациенти е установено, че симвастатин в дневна доза 20-40 mg умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, представено като INR, се повишава от базово ниво 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 съответно в групите на здравите доброволци и на хиперхолестеролемичните пациенти. Съобщени са много редки случаи на повишено INR. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди започване на лечението със симвастатин, както и достатъчно често в началото на терапията, за да не се допусне значителна промяна. След като веднъж се установи стабилно протромбиново време, то може да се наблюдава на обичайните интервали, препоръчвани на пациентите, приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата симвастатин се променя или приемът му се преустанови, същата процедура трябва да се повтори. Лечението със симвастатин не се свързва с прокървяване или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не вземат антикоагуланти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Симвастатин е противопоказан в периода на бременността (вижте точка 4.3).

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични изпитания със симвастатин при бременни жени. Получавани са редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Независимо от това в анализа на приблизително 200 проследени бременности, изложени на симвастатин или друг сходен HMG-CoA редуктазен инхибитор през първия триместър, честотата на случаите с вродени аномалии е съвместима с тази в генералната популация. Този брой наблюдавани бременности е статистически достатъчен да изключи 2,5-кратно или по-голямо повишение на случаите на вродени аномалии спрямо обичайната честота.

Макар да липсват доказателства, че честотата на вродени аномалии в потомството при пациенти, приемали симвастатин или друг сходен HMG-CoA редуктазен инхибитор, се различава от тази за генералната популация, лечението на майката със симвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в холестеролния биосинтез. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено преустановяването на липидопонижаващите лечебни продукти по време на бременност би трябвало да има незначително влияние върху дълготрайния риск, свързан с първичната хиперхолестролемия. Поради тези причини симвастатин не трябва да се предписва на бременни жени, на жени, които правят опити за забременяване и които подозират, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да се преустанови по време на бременността или докато не се установи липса на бременност (вижте точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се излъчват в майчиното мляко. Тъй като с майчиното мляко се излъчват множество медикаменти и поради потенциалния риск от сериозни нежелани лекарствени реакции, жените, приемащи симвастатин, не трябва кърмят (вижте точка 4.3).

Фертилитет

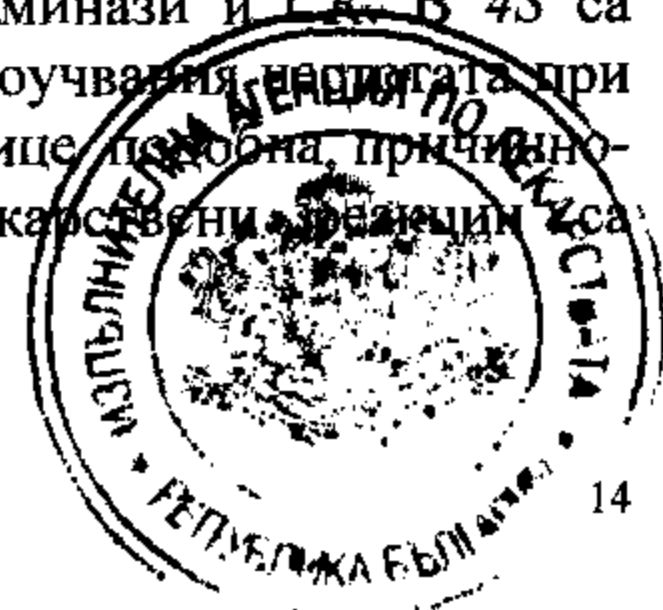
Липсват клинични данни относно ефектите на симвастатин върху фертилитета при хора. Симвастатин не е имал ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че в постмаркетинговите проучвания е съобщавано рядко за замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на посочените нежелани лекарствени реакции, за които е съобщено при клиничните проучвания и/или постмаркетинговите наблюдения, са категоризирани въз основа на оценката на тяхната честота в обширни, дългосрочни, плацебо контролирани клинични изпитания, включително *HPS (Heart Protection Study)* и *4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)* със съответно 20 536 и 4 444 пациента (вижте точка 5.1). В *HPS* са регистрирани само тежките нежелани реакции, както и миалгия и повишение на серумните трансaminaзи и *CK*. В *4S* са регистрирани всички нежелани реакции, изброени по-долу. Ако в тези проучвания честотата при симвастатин е по-малка или подобна на честотата при плацебо и е налице подобна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани лекарствени реакции са класифицирани като „редки“.



В HPS проучането (вижте точка 5.1), обхващащо 20 536 пациента, третирани с 40 mg дневно симвастатин (n = 10 269) или с плацебо (n = 10 267) профилът на безопасност при пациентите, третирани със симвастатин е съвместим с този на плацебо-третираните в продължение на повече от средните 5 години за това проучване. Честотата на прекъсване на приема поради нежелани лекарствени реакции е съвместима (4,8% при пациентите, третирани с 40 mg дневно симвастатин, в сравнение с 5,1% при тези, третирани с плацебо). Честотата на миопатия е <0,1% при пациентите, приемали 40 mg симвастатин. Повишени стойности на трансаминазите (>3-кратно горната граница на нормата, потвърдено при повторно изследване) се наблюдават при 0,21% (n = 21) от пациентите, лекувани с 40 mg симвастатин, в сравнение с 0,09% (n = 9) при плацебо третираните.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана, както следва: много чести (>1/10); чести ($\geq 1/100$, <1/10); нечести ($\geq 1/1,000$, <1/100); редки ($\geq 1/10,000$, <1/1,000); много редки (<1/10,000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия.

Психични нарушения

Много редки: безсъние.

С неизвестна честота: депресия.

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия.

Много редки: нарушения в паметта.

С неизвестна честота: миастения гравис.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

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

Стомашно-чревни нарушения

Редки: запек, коремни болки, метеоризъм, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит/иктер.

Много редки: фатална и нефатална чернодробна недостатъчност.

Нарушения на очите:

Редки: замъглено зрение, нарушено зрение.

С неизвестна честота: очна миастения.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, пруритус, алоpecia.

Много редки: лихеноидни лекарствени ерупции.

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилаксия.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миопатия* (включително миозит), рабдомиолиза със или без миоглобулинемия и/или миоглобинурия, или недостатъчност (вижте точка 4.4), миалгия, мускулни крампи.

Много редки: мускулна руптура.



С неизвестна честота: тендинопатия, понякога усложнена с руптура; имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ)** (вж. точка 4.4)

*В клиничното проучване миопатията е наблюдавана обикновено при пациенти, третирани с 80 mg дневно симвастатин, в сравнение с пациенти, третирани с 20 mg дневно (съответно 1,0% в сравнение с 0,02%).

** Много рядко са съобщавани случаи на имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ), автоимунна миопатия, по време на или след лечение с някои статини. Клинично ИМНМ се характеризира с: перзистиреща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които перзистират, въпреки прекратяването на лечението със статин; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия без значимо възпаление; подобрение с имunosупресивни средства (вижте точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: еректилна дисфункция.

Много редки: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: астения.

За явен синдром на свръхчувствителност се съобщава рядко. Описани са следните реакции: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея и общо неразположение.

Изследвания

Редки: повишени нива на серумните трансминази (ALT, AST, γ -GTP) (вижте точка 4.4), на алкалната фосфатаза, на серумната креатин киназа (вижте точка 4.4).

Повишаване на HbA1c и серумните нива на глюкоза на гладно са съобщавани при статини, включително Холеста.

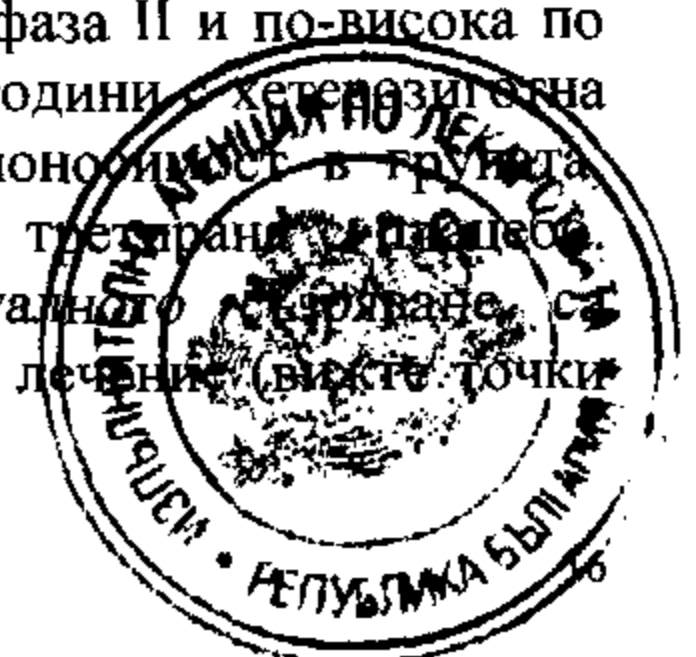
При постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на когнитивно увреждане (напр. Загуба на паметта, разсеяност, амнезия, увреждане на паметта, объркване), свързани с употребата на статини, включително симвастатин. Съобщенията обикновено не са сериозни и са обратни при прекъсване на лечението със статин, с различно време на поява на симптомите (1 ден до години) и отзвучаване на симптомите (медиана 3 седмици).

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщени допълнително при някои статини:

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

Педиатрична популация

В 48-седмично проучване, обхващащо деца и подрастващи (момчета във фаза II и по-висока по Танер и момичета най-малко една година след менархе) на възраст 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 175) профилът на безопасност и поносимост в групата, третирана със симвастатин, в общи линии е подобен на този в групата, третирана с плацебо. Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и сексуалното развитие са неизвестни. В момента няма достатъчно данни за едногодишен период на лечение (вижте 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.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

До сега е съобщено само за няколко случая на предозиране като максимално поетата доза е 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. В случай на предозиране няма специфично лечение. Предприема се симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на *HMG-CoA* редуктазата, АТС КОД: C10AA01

Механизъм на действие

Симвастатин представлява неактивен лактон и след прием през устата се хидролизира в черния дроб до съответната активна бета-хидроксикиселинна форма, която притежава мощна инхибираща активност спрямо *HMG-CoA* редуктазата (3-хидрокси-3-метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на *HMG-CoA* в мевалонат, което е ранна и степен-определяща стъпка в биосинтеза на холестерол.

Симвастатин понижава както нормалните, така и повишените нива на *LDL*-холестерол. *LDL* се формира от липопротеини с много ниска плътност (*VLDL*) и се катаболизира предимно чрез високо-афинитетния *LDL* рецептор.

Механизмът на *LDL* понижаващия ефект на симвастатин вероятно включва както понижаване на концентрацията на *VLDL*-холестерол, така и индукция на *LDL* рецептора, водещо до намалено производство и повишен катаболизъм на *LDL*-холестерол. Нивото на аполипротеин В също спада значително по време на лечение със симвастатин. В допълнение симвастатин умерено повишава *HDL*-холестерол и понижава плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношенията общ/*HDL*-холестерол и *LDL*-холестерол/*HDL*-холестерол се понижават.

Клинична ефикасност и безопасност

Висок риск от сърдечно коронарно заболяване или вече съществуващо коронарно заболяване

В проучването *HPS (Heart Protection Study)* ефектът от лечението със симвастатин е оценен при 20 536 пациента (възраст 40-80 години) със или без хиперлипидемия и с коронарно сърдечно заболяване, с друго артериално оклузивно състояние или със захарен диабет. В това изследване

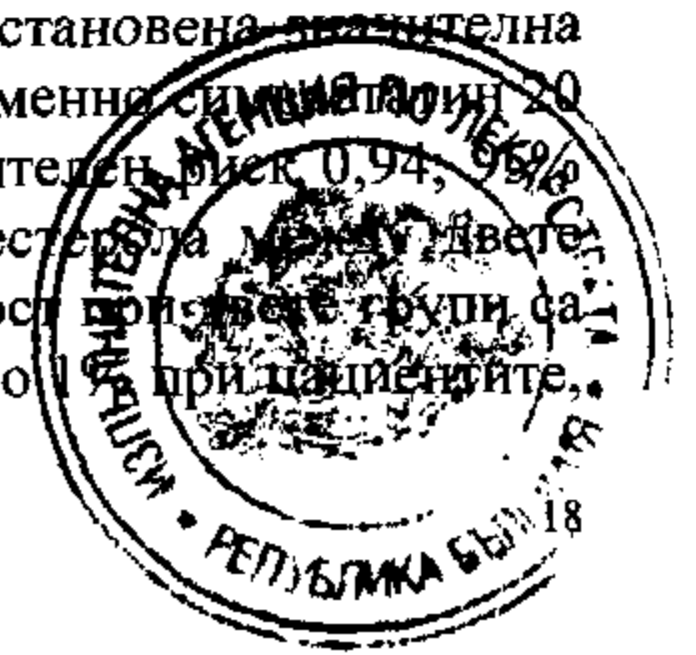


10 269 пациента са третирани с 40 mg дневно симвастатин, а 10 267 пациента – с плацебо и средната продължителност на лечението е била 5 години. При започване на приема 6 793 пациента (33%) са имали стойности на LDL-холестерол под 116 mg/dL; 5 063 пациента (25%) – между 116 mg/dL и 135 mg/dL; а 8 680 пациента (42 %) са имали нива над 135 mg/dL.

При сравнение с плацебо е установено, че лечението с 40 mg дневно симвастатин значително е намалило общия риск от смърт (1328 [12,9%] при пациентите, лекувани със симвастатин, срещу 1507 [14,7%] при приемалите плацебо; $p = 0,0003$) благодарение на снижението на смъртността от коронарна болест с 18% (587 [5,7%] срещу 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; понижение на абсолютния риск с 1,2%). Намалването на смъртността от извънсърдечни причини не е достигнало статистическа значимост. Симвастатин е понижил също риска от тежки коронарни инциденти (съставният краен показател представлява нелетален миокарден инфаркт или смърт от коронарно сърдечно заболяване) с 27% ($p < 0,0001$). Симвастатин е понижил необходимостта от процедури за коронарна реваскуларизация (в това число коронарен байпас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика), както и от периферна и друга некоронарна реваскуларизация съответно с 30% ($p < 0,0001$) и с 16% ($p = 0,006$). Симвастатин е намалил риска от мозъчен удар с 25% ($p < 0,0001$), което може да се обясни с намалението с 30% на исхемичния инсулт ($p < 0,0001$). В допълнение в подгрупата на пациентите с диабет симвастатин е намалил риска от развитие на макроваскуларни усложнения, в това число и на периферни реваскуларизационни процедури (хирургични интервенции или ангиопластика), от ампутации на долен крайник или от диабетни язви на подбедрицата с 21% ($p = 0,0293$). Пропорционалното намаление в честотата на тези усложнения е подобно при всички проучени подгрупи пациенти, включително и такива без коронарна болест, но с мозъчносъдова или периферна артериална болест, както мъже, така и жени, както под, така и над 70-годишна възраст към момента на включване в проучването, както с без, така и с хипертония, и особено такива пациенти с ниво на LDL-холестерол под 3,0 mmol/l преди включването.

В проучването *4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)* ефектът от терапията със симвастатин върху общата смъртност е оценен върху 4 444 пациента с коронарно сърдечно заболяване и с изходни стойности на тотален холестерол между 212 и 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). В това многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване пациентите с ангина пекторис или с анамнеза за инфаркт на миокарда са лекувани чрез подходяща диета, стандартно приетата терапия и или симвастатин 20-40 mg дневно ($n = 2 221$), или плацебо ($n = 2 223$) със средна продължителност 5,4 години. Симвастатин е намалил риска от смърт с 30% (понижение на абсолютния риск с 3,3%). Рискът за смъртен изход от коронарно сърдечно заболяване е намалял с 42 процента (намаление на абсолютния риск с 3,5%). Симвастатин е понижил също риска от сериозни коронарни инциденти (смърт в резултат на коронарно сърдечно заболяване, придружено от доказан в болницата „тих“ нелетален миокарден инфаркт) с 34%. Освен това симвастатин значително е понижил риска както от летални, така и на нефатални мозъчно-съдови инциденти (удар и преходни исхемични атаки) с 28%. Не е установена статистически значима разлика между групите по отношение на смъртността от не-сърдечно-съдов характер.

Проучването *SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine)* сравнява ефекта от лечение с 80 mg и с 20 mg симвастатин (средна продължителност на проследяването 6,7 години) върху сериозните съдови инциденти (фатално коронарно сърдечно заболяване, нелетален инфаркт на миокарда, процедура за коронарна реваскуларизация, летален или нефатален удар или процедура за периферна реваскуларизация), като обхваща 12 064 пациента с анамнеза на инфаркт на миокарда. Не е установена значителна разлика в честотата на сериозните съдови инциденти между двете групи, а именно симвастатин 20 mg ($n = 1 553$; 25,7%) срещу симвастатин 80 mg ($n = 1 477$; 24,5%); относителен риск 0,94, 95% CI интервал на доверителност 0,88 – 1,01. Абсолютната разлика в LDL-холестерола между двете групи по време на проучването е $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Профилите на безопасност при двете групи са сходни освен по отношение на честотата на миопатия, която е приблизително



приемащи 80 mg, в сравнение с 0,02% при приемащите 20 mg. Приблизително половината от случаите на миопатия са съобщени през първата година на лечението. Честотата на миопатия през всяка следваща година на лечение е приблизително 0,1%.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В проучванията, сравняващи ефективността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното понижаване на LDL-холестерола е съответно 30, 38, 41 и 47%. В проучванията върху пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия, лекувани с 40 mg и с 80 mg, средното понижаване на триглицеридите е съответно 28 и 33% (при плацебо: 2%), а средното повишаване на HDL-холестерола е съответно 13% и 16% (при плацебо: 3%).

Педиатрична популация

Клинични проучвания при деца и подрастващи (10-17 годишна възраст)

В двойно сляпо, плацебо контролирано проучване 175 пациента (99 мочета във фаза II и по-висока по Танер и 76 момичета поне една година след менархе) на възраст 10-17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са рандомизирани по отношение на приема на симвастатин или плацебо за 24 седмици (базово проучване). Включването в изпитанията изисква начално ниво на LDL-холестерол в границите 160-400 mg/dl и поне един родител с ниво на LDL-холестерол >189 mg/dl. Дозата симвастатин (веднъж дневно вечер) е 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през следващите 8 седмици, а след това 40 mg. След 24 седмици 144 пациента са подбрани да продължат терапията със 40 mg симвастатин или с плацебо.

Установено е, че симвастатин значително понижава плазмените нива на LDL-холестерол, триглицеридите и на аполипротеин В (Аpo В). Резултатите от 48-седмичното продължение са сравними с тези, получени в базовото проучване.

След 24-седмично лечение постигнатите средни стойности на LDL-холестерол са 124,9 mg/dl (в интервал 64,0 – 289,0 mg/dl) в групата, приемала 40 mg, в сравнение с 207,8 mg/dl (в интервал 128,0-334,0 mg/dl) в плацебо групата.

След 24-седмично лечение със симвастатин (с повишаващи се дози от 10, 20 и до 40 mg дневно през 8-седмични интервали) средните стойности на LDL-холестерол се понижават с 36,8% (в плацебо групата се наблюдава 1,1% повишение спрямо базовото ниво), Аpo В се понижават с 32,4% (при плацебо 0,5%), средните стойности на триглицеридите – със 7,9% (при плацебо 3,2%), а повишените нива на HDL-холестерол са снижени с 8,3% (в плацебо групата с 3,6%). Дългосрочните ефекти на симвастатин по отношение на сърдечносъдовите инциденти при деца със хетерозиготна фамилна хиперлипидемия не са известни. Безопасността и ефективността на дози, превишаващи 40 mg дневно, не са определяни при деца с хетерозиготна фамилна хиперлипидемия. Дългосрочната ефективност на лечението със симвастатин в детството за намаляване на заболяемостта и смъртността по-късно не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който бързо се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидроксикиселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява предимно в черния дроб; степента на хидролиза в плазмата е много ниска.

Фармакокинетичните свойства са определени при възрастни. Няма данни за фармакокинетичните свойства при деца и подрастващи.

Абсорбция

Симвастатин се абсорбира добре и през първата фаза се подлага на екстензивна екстракция. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвен ток. Черният дроб е първичното място на действие на активната форма. Установено е, че присъствието на бета-



хидроксикиселината в системното кръвообръщение след прием на симвастатин през устата е по-малко от 5% от дозата. Максимална плазмена концентрация на активните инхибитори се постига приблизително 1-2 часа след прием на симвастатин.

Едновременният прием на храна не повлиява абсорбцията.

Фармакокинетиката на еднократна или на многократни дози симвастатин разкрива липса на акумулация на лекарствения продукт след многократно дозиране.

Разпределение

Свързването на симвастатин и неговия активен метаболит с белтъците е >95%.

Елиминиране

Симвастатин навлиза активно в хепатоцитите с помощта на транспортния белтък OATP1B1. Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вижте точки 4.3 и 4.5). Основните метаболити на симвастатин, присъстващи в човешката плазма, са бета-хидроксикиселината и още 4 допълнителни активни метаболита. След прием през устата на радиоактивно белязан симвастатин е установено, че за срок от 96 часа през урината се екскретират 13% от радиоактивността, а през фекалиите - 60%. Количеството, открито във фецеса, представлява еквивалент на абсорбирания лекарствен продукт, излъчен през жлъчката, както и неабсорбирания такъв. След интравенозно инжектиране на бетахидроксикиселинния метаболит е установено, че неговият полуживот средно е 1,9 часа. Средно само 0,3% от интравенозната доза се екскретира с урината като инхибитор.

Симвастатиновата киселина се поема активно в хепатоцитите чрез OATP1B1 транспортера.

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP.

Специални популации

SLCO1B1 полиморфизъм

Носителите на ген SLCO1B1, алел с.521T>C имат по-ниска активност на OATP1B1. Средната експозиция (AUC) на основния активен метаболит, симвастатинова киселина, е 120% при хетерозиготните носители (CT) на C алела и 221% при хомозиготните (CC) в сравнение с пациентите с най-популярния генотип (TT). Алелът C е с честота 18% сред европейското население. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вижте точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Лимонена киселина монохидрат
Аскорбинова киселина
Бутилхидрокситолуен



Магнезиев стеарат
Нишесте, прежелатинизирано
Повидон

Филмово покритие

Опадри розово
Поливинилов алкохол– частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Две (2) години.

6.4 Специални указания за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Холеста 10 mg: 30 филмирани таблетки в PVC/TE/PVdC /Al блистер поставени в картонена кутия.
Холеста 20 mg: 30 филмирани таблетки в PVC/TE/PVdC /Al блистер поставени в картонена кутия.
Холеста 40 mg: 30 филмирани таблетки в PVC/TE/PVdC /Al блистер поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Алкалоид" ЕООД
бул. "Никола Й. Вапцаров" № 51-А, ет. 4,
гр.София 1407, България
тел. +359 2 80 81 081
e-mail: office@alkaloid.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



ХОЛЕСТА 10 mg филмирани таблетки Рег. № 20070049
ХОЛЕСТА 20 mg филмирани таблетки Рег. № 20070050
ХОЛЕСТА 40 mg филмирани таблетки Рег. № 20070051

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

Дата на първо разрешаване: 12 Април 2007

Дата на последно подновяване: 4 Юли 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

