

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗОСТАТИН 20 mg филмирани таблетки  
ZOSTATIN 20 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg симвастатин (*Simvastatin*) като активна съставка.  
*Помощни вещества:* Всяка филмирана таблетка съдържа 122,9 mg лактоза, безводна.  
За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.  
Зостатин 20 mg са бели или почти бели, кръгли филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

#### ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)

При пациенти с висок риск от развитие на ИБС (с или без хиперлипидемия), т.е. при пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друго мозъчно-съдово увреждане, периферна съдова болест или с доказана ИБС, Зостатин се предписва за:

- Намаляване на общата смъртност чрез намаляване смъртността от ИБС;
- Намаляване на риска от големи съдови инциденти (което включва нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, мозъчен инсулт или реваскуляционни процедури);
- Намаляване риска от големи коронарни инциденти (което включва нефатален инфаркт на миокарда или коронарна смърт);
- Намаляване риска от мозъчен инсулт;
- Намаляване необходимостта от провеждането на коронарни реваскуляризационни процедури (байпас на коронарните артерии и перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика).
- Намаляване на необходимостта от периферни и други не-коронарни реваскуляризационни процедури;
- Намаляване на риска от хоспитализация по повод стенокардия.

При пациенти с диабет Зостатин е показан за намаляване риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове, като ампутация на долните крайници, появата на язви в областта на краката и необходимостта от провеждането на реваскуляризационни процедури.

При пациенти с хиперхолестеролемия и ИБС Зостатин е показан за забавяне прогресията на коронарната атеросклероза, включително появата на нови лезии и нови пълни оклузии.

#### ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ

- Зостатин е показан съвместно с диета за намаляване на повишените нива на общия холестерол (общ С), холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), аполипопротеините

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20080086
Разрешение №	24099 / 05-11-2013
Оборудване №	/



триглицеридите (TG) и за повишаване на холестерола с висока плътност (HDL-C) при пациенти с първична хиперхолестеролемиа, вкл. хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (хиперлипидемиа на Fredrickson тип IIa) или комбинирана (смесена) хиперлипидемиа (хиперлипидемиа на Fredrickson тип IIb), когато ефектът от диетата или другите нефармакологични средства е недостатъчен. Зостатин понижава съотношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.

- Зостатин е показан за лечение на пациенти с хипертриглицеридемиа (Fredrickson тип IV хиперлипидемиа)
- Зостатин е показан за лечение на пациенти с първична дисбеталипопротеинемия (Fredrickson тип IV хиперлипидемиа)
- Зостатин е показан за лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и като съпътстващо лечение (съвместно с диета и други не-фармакологични средства) за намаляване на повишения общ холестерол, LDL-C и апо-B.

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Пациентът трябва да спазва стандартна холестерол-понижаваща диета преди започване на лечението със симвастатин и да се придържа към тази диета по време на терапията с лекарствения продукт.

Дозата на симвастатин варира от 5 до 80 mg дневно, приета еднократно, вечер. Когато е необходимо коригиране на дозата, то това трябва да става през интервал не по-малък от 4 седмици, като максималната дневна доза е 80 mg дневно, приета еднократно, вечер. Дозата от 80 mg дневно се препоръчва само за пациенти с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, при които с по-ниска доза не е постигнат терапевтичният ефект и в случай, че очакваната полза надвишава потенциалните рискове (вж. т. 4.4 и 5.1).

#### **ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)**

При пациенти с висок риск от развитие на ИБС (с или без хиперлипидемиа), т.е. при пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друго мозъчно-съдово увреждане, периферна съдова болест или с доказана ИБС, обичайната начална доза е 40 mg, веднъж дневно, вечер. Медикаментозното лечение може да започне едновременно с диета или упражнения.

#### **ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ (КОИТО НЕ СА ВКЛЮЧЕНИ В ПО-ГОРНАТА РИСКОВА КАТЕГОРИЯ)**

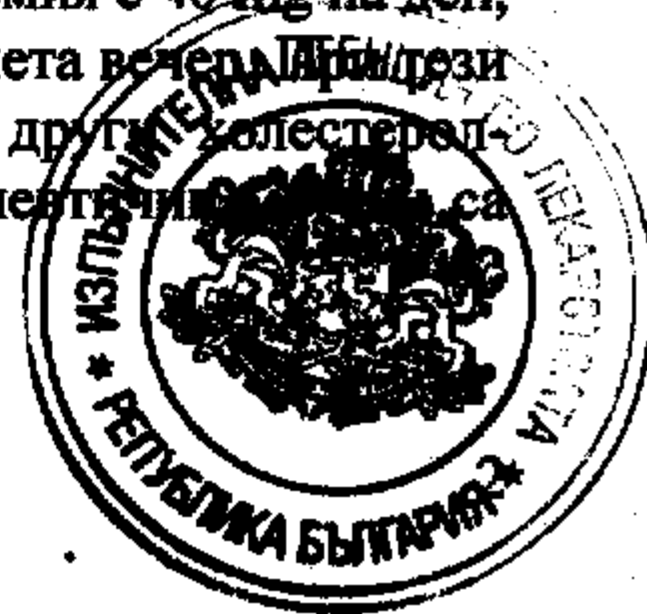
Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, преди началото на лечението и по време на приемането на Зостатин.

Обичайната начална доза е 20 mg дневно, приета еднократно вечер. При пациенти, при които е необходимо значително намаляване на LDL-холестерола (повече от 45%), може да се започне с доза от 40 mg, веднъж дневно, вечер. Пациентите с лека до умерена хиперхолестеролемиа могат да бъдат лекувани с начална доза от 5 или 10 mg симвастатин.

В случай, че се налага промяна на дозата, то това трябва да стане по описания в началото начин.

#### **ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ**

Въз основа на резултатите от проведените контролирани клинични проучвания, препоръчаната начална доза симвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа е 40 mg на ден, вечер или 80 mg дневно, разделена на две дози от 20 mg и една доза от 40 mg, приета вечер. При тези пациенти симвастатин трябва да се използва като допълващо лечение към други холестерол-понижаващи методи (напр. LDL-афереза) или самостоятелно, ако подобни терапевтични средства са неприложими.



## КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ

Симвастатин е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини.

При пациенти приемащи Зостатин едновременно с фибрати, (други, освен гемфиброзил (вж. т. 4.3) или фенофибрат) дозата на Зостатин не трябва да превишава 10 mg дневно.

При едновременно приемане с амиодарон верапамил или дилтизем, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно. При пациенти, приемащи амлодипин едновременно със Зостатин, дозата на Зостатин не трябва да превишава 40 mg дневно (вж. т. 4.4 и т. 4.5).

## ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Тъй като симвастатин не претърпява значителна бъбречна екскреция, при пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност не се налага промяна на дозата.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), прилагането на дози, превишаващи 10 mg дневно, трябва да бъде внимателно обмислено и ако се прецени необходимостта от тяхното прилагане, това трябва да става с повишено внимание и при редовно проследяване на пациента (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

## УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА И ЮНОШИ (ВЪЗРАСТ 10 И 17 ГОДИНИ)

За деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация на възраст между 10 и 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната обичайна начална доза е 10 mg веднаж дневно, вечер. Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета, преди началото на лечението и по време на приемането на Зостатин.

Препоръчителният дозов интервал е 10 до 40 mg дневно. Максималната препоръчителна доза е 40 mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуални, според препоръчаната терапевтична цел и съгласно препоръките за педиатрично лечение (вж. т.4.4 и 5.1). Коригиране на дозата трябва да се прави през интервал от 4 седмици и повече.

Опитът със симвастатин при деца преди пубертета е ограничен.

## **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо увеличаване на серумните трансаминази
- Бременност и кърмене (вж. т. 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене).
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон вж. т. 4.4 и 4.5)
- Едновременно приложение на гемфиброзил, циклоспорин или диназол (вж. т. 4.4 и 4.5).

## **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### **Миопатия/рабдомиолиза**

Симвастатин, подобно на останалите инхибитори на 3-хидрокси-3 метилглутарил-коензим А (HMG-CoA)- редуказата може да доведе до появата на миопатия, която се проявява с мускулна болка или слабост, свързани с повишаване на нивата на серумната креатинкиназа (СК), по-често от тези над горната граница на нормата. Описани са и случаи на рабдомиолиза с или без бъбречна недостатъчност.



недостатъчност в резултат на миоглобинурията, в редки случаи с фатален изход. Рискът от миопатия нараства при високи нива на инхибиторна HGM-CoA-редуктазно инхибиторна активност в плазмата. Предразполагащи фактори за миопатия са напреднала възраст ( $\geq 65$  години), женски пол, неконтролиран хипертиреоидизъм и бъбречно увреждане.

**Както при останалите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим.**

В база-данни от клинични проучвания, при които пациентите, лекувани със симвастатин, са внимателно мониторирани и проследени за поне 4 години и са изключени взаимодействия с други лекарства, случаите са 0,03 % при доза от 20 mg; 0,08 % при доза от 40 mg и 0,61 % при доза от 80 mg дневно.

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. Дозата от 80 mg симвастатин дневно трябва да се използва само за пациенти с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, при които с по-ниска доза не е постигнат терапевтичният ефект и в случай, че очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

### ***Мерки за намаляване на риска от миопатия***

#### **Общи мерки**

Пациентите, при които се започва лечение със симвастатин, или при които дозата се повишава, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия и да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за внезапно проявила се мускулна болка, свръхчувствителност или слабост. Повишаването на нивата на серумната креатинкиназа с повече от 10 пъти над горната граница на нормата при пациент с неизяснени мускулни симптоми е индикация за миопатия. В случай, че е установена или е налице съмнение за миопатия, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено незабавно. В повечето случаи незабавното преустановяване приема на симвастатин води до отзвучаване на мускулните симптоми и нормализиране стойностите на серумната креатинкиназа (СК).

Препоръчва се периодично определяне на СК за пациенти при които започва лечение с по-висока доза или дозата се повишава.

При много от пациентите с рабдомиолиза са налице значими предразполагащи фактори. Такива са например тежка бъбречна недостатъчност, обикновено в резултат на продължителен и неконтролиран диабет. При тези пациенти увеличаването на дозата трябва да става с повишено внимание.

При пациенти, на които предстои хирургична интервенция, приемът на симвастатин трябва да бъде преустановен няколко дни преди операцията.

Необходимо е повишено внимание и редовно проследяване при пациенти с предишна анамнеза за миопатия в резултат на употребата на статини или фибрати, както и при такива с предразполагащи фактори за появата на рабдомиолиза, независимо от лечението (напр. пациенти с неконтролиран хипотиреоидизъм, с фамилна или лична анамнеза за наследствено мускулно заболяване или злоупотреба с алкохол).

#### **Лекарствени взаимодействия**

**Рискът от миопатия/рабдомиолиза нараства при едновременното приложение на симвастатин със следните лекарствени продукти:**

##### ***Противопоказани лекарствени продукти***

- **Мощни инхибитори на CYP3A4:** Едновременната употреба на симвастатин с лекарствени продукти, определяни като мощни инхибитори на CYP3A4 в терапевтични дози (напр. итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори или нефазодон) е противопоказана. Ако лечение с итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин е наложително и неизбежно, по време на лечение, то приемът на симвастатин трябва да бъде спрял (виж т.4.3, 4.5, 5.2).





- **Гемфиброзил, циклоспорин или даназол:** Едновременната употреба на симвастатин с тези лекарствени продукти е противопоказана (виж т. 4.5, 5.2).

#### *Други лекарствени продукти*

- **Други фибрати (с изключение на гемфиброзил или фенофибрат):** При едновременното приложение на симвастатин и фибрати, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно.

Не е доказано, че едновременното приложение на симвастатин и фенофибрат води до повишаване на риска от миопатия, спрямо този при самостоятелното приложение.

- **Амиодарон:** В текущо клинично проучване е докладвана миопатия при 6 % от пациентите, лекувани с доза от 80 mg симвастатин и амиодарон. При едновременно лечение с амиодарон, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно (виж т. 4.5).

#### **Калциеви антагонисти**

**Верапамил или дилтиазем:** При клинично изпитване е установен повишен риск от миопатия при пациентите, лекувани едновременно с доза от 80 mg симвастатин и дилтиазем. При едновременно лечение с верапамил или дилтиазем, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно (виж т. 4.5).

**Амлодипин:** При клинично изпитване е установен слабо повишен риск от миопатия при пациентите, лекувани едновременно с доза от 80 mg симвастатин и амлодипин (виж т. 4.5). При едновременно лечение с амлодипин, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg дневно (виж т. 4.5).

- **Умерено мощни инхибитори на СYP3A4:** Пациенти, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определяни като умерено мощни инхибитори на СYP3A4, особено с висока доза симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия.

- **Фузидова киселина:** При пациенти, приемащи едновременно Фузидова киселина и симвастатин може да има повишен риск от миопатия (виж т. 4.5, 5.2). Пациенти, приемащи едновременно със симвастатин и фузидова киселина трябва да бъдат стриктно проследявани. Може да се обмисли временно спиране на лечението със симвастатин.

- **Ниацин ( $\geq 1$  g/дневно):** При едновременно приложение на ниацин в понижаващи липидите дози ( $\geq 1$  g/дневно) със симвастатин са наблюдавани случаи на развитие на миопатия/ рабдомиолиза. При различни клинични изпитвания е установен повишен риск от развитие на миолиза при китайци, в сравнение с не китайци и едновременно прилагане на симвастатин в доза от 80 mg и ниацин ( $\geq 1$  g/дневно) не се препоръчва (виж т. 4.5).

#### **Чернодробни ефекти**

По време на клинични проучвания при малък брой възрастни пациенти, лекувани със симвастатин, е установено персистиращо повишение (до  $>3$  пъти над горната граница на нормата) на серумните трансминази. След временно или окончателно преустановяване на приема на симвастатин при тези пациенти, нивата на трансминазите бавно намаляват до достигането на изходните стойности. Установените промени не са свързани с иктер или други клинични прояви или симптоми. Не са установени признаци на свръхчувствителност. Някои от тези пациенти са имали промени в чернодробните тестове преди началото на лечението или са употребявали значителни количества алкохол.

В рамките на клиничното проучване 4S (виж 5.1. Фармакодинамични свойства) броят на пациентите с повишаване на повече от една от трансминазите с  $> 3$  пъти над нормалните стойности се различава значимо между групата, лекувани със симвастатин и плацебо-групата (0,6%)]. Честотата на единичните повишавания на ALT до 3 пъти над нормата през първите 12 седмици е значитимо по-висока при групата, лекувана със симвастатин (20 спрямо 8,  $p = 0,02$ ).



следващите години. В резултат на повишени трансаминази 8 пациенти от групата, приемала симвастатин (n=2221) и 5 пациенти от плацебо-групата (n=2223) са преустановили лечението и участието си в проучването. От 1986 пациенти с изходно нормални стойности на функционалните чернодробни тестове, лекувани със симвастатин в рамките на 4S проучването, само при 8 (0,4%) се отчита впоследствие повишаване на чернодробните показатели с повече от 3 пъти над горната граница на нормата или са прекъснали проучването поради повишаване на трансаминазите в рамките 5,4- годишната продължителност на проучването. При всички пациенти в това проучване лечението е започнато с доза от 20 mg симвастатин, която е увеличена до 40 mg при 37% от тях.

В рамките на 2 контролирани клинични проучвания при 1105 пациенти честотата на персистиращото повишение на чернодробните трансаминази (преценено като лекарствено-индуцирано) след 6 месеца е била съответно 0,7% при доза от 40 mg и 1,8% при доза от 80 mg.

Препоръчва се провеждането на чернодробни функционални тестове преди началото на лечението и периодично след това (напр. на 6 месеца) през първата година от лечението или до 1 година след последното повишаване на дозата при всички пациенти. Когато дозата е повишена до 80 mg, е необходимо да се проведе допълнително изследване след 3 месеца. Специално внимание трябва да се обръща на пациентите, при които се отчита повишаване на серумните трансаминази, като при такива пациенти е необходимо своевременно повтаряне на изследването и редовно след това. Приложението на лекарствения продукт трябва да се преустанови, ако се установи, че нивата на трансаминазите продължават да се повишават и особено, когато се отчита трайно увеличение с над 3 пъти над горната граница на нормата.

Този лекарствен продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи големи количества алкохол и при такива с чернодробно заболяване. Наличието на активно чернодробно заболяване или персистиращо повишение на серумните трансаминази с неустановен произход са противопоказания за употребата на симвастатин.

Подобно на други липидо-понижаващи средства, симвастатин може да доведе до умерено повишаване на серумните трансаминази (с по-малко от 3 пъти над нормата). Обикновено, тези промени се проявяват скоро след началото на лечението, често са преходни, без други съпътстващи симптоми и не налагат преустановяване на лечението.

#### **Интерстициално белодробно заболяване**

Има съобщения за интерстициално белодробно заболяване при употреба на някои статини, особено при продължително лечение (виж т. 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, треска). При съмнение за интерстициално белодробно заболяване терапията със статин трябва да се спре.

#### **Офталмологични прояви**

Дори при отсъствие на фармакологично лечение, помътняването на лещите и нарастването му с възрастта, се приема като резултат на стареенето. Данните от продължителни клинични проучвания не са показали неблагоприятен ефект на симвастатин върху човешките очни лещи.

#### **Употреба при деца и юноши (възраст 10 и 17 години)**

Безопасността и ефикасността на симвастатин при пациенти от 10 до 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, е била оценена в едно контролирано клинично проучване при младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация.

Пациентите, лекувани със симвастатин са имали профил на безопасност, подобен с този при пациентите, лекувани с плацебо.

Дози по-високи от 40 mg не са били изследвани при това проучване.

В това ограничено контролирано проучване не е установен забележим ефект върху сексуалното узряване на младежите или девойките, или какъвто и да било



продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. т.4.2, 4.8 и 5.1). По време на лечението със симвастатин на девоите трябва да бъдат предложени подходящи методи за контрацепция (вж. т.4.2, 4.6)

Безопасността и ефикасността не са били изследвани при пациенти под 18 години за период на лечение с продължителност повече от 48 седмици и не е известен дългосрочния ефект върху физическото, интелектуалното и сексуалното развитие. Симвастатин не е бил проучван при пациенти на възраст под 10 години, както и деца преди пубертета и момичета, преди първата менструация.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

При пациентите на възраст над 65 години, приемали симвастатин в рамките на проведените клинични проучвания, ефективността на лечението, оценена по степента на понижение на общия холестерол и на LDL-C, е подобна на тази в общата популация, като не е наблюдавано и повишение на честотата на нежеланите ефекти или промените в лабораторните показатели. Все пак в клинично изпитване при пациенти на възраст над 65 години, лекувани със симвастатин в доза 80 mg дневно е установен по-висок риск от миопатия, в сравнение с тези на възраст до 65 години.

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

#### **Противопоказани лекарствени продукти**

Едновременната употреба на следните лекарствени продукти е противопоказана:

**Мощни инхибитори на CYP3A4:** Симвастатин се метаболизира от CYP3A4, но няма CYP3A4 инхибираща активност, поради това не се очаква симвастатин да повлиява плазмените концентрации на други лекарствени продукти, метаболитирани от този ензим (вж. 5.2. Фармакокинетични свойства). Мощните инхибитори на CYP3A4 увеличават риска от миопатия чрез забавяне елиминацията на симвастатин и увеличаване на плазмената му концентрация.

Едновременната употреба на симвастатин с лекарствени продукти, определяни като мощни инхибитори на CYP3A4 в терапевтични дози (напр. итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори или нефазодон) е противопоказана. (вж. т.4.3, 4.4, 5.2).

**Гемфиброзил, циклоспорин или даназол:** вж. т. 4.4, 5.2.

#### **Други лекарствени взаимодействия**

**Други фибрати (с изключение на гемфиброзил или фенофибрат):** Рискът от миопатия се повишава при прием едновременно със симвастатин, вероятно поради факта, че те самостоятелно могат да предизвикат увреждания на мускулите (вж. 4.4.). Няма данни тези продукти да повлияват фармакокинетиката на симвастатин.

**Амиодарон:** Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на симвастатин с амиодарон (вж. 4.2 и 4.4.).

**Калциеви антагонисти:** Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на симвастатин с верапамил, дилтиазем или амиодарон (вж. 4.2 и 4.4.).

**Умерено мощни инхибитори на CYP3A4:** Пациенти, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определяни като умерено мощни инхибитори на CYP3A4, особено с висока доза симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия.

**Ниацин (никотинова киселина) ( $\geq 1$  g/дневно):** При едновременно приложение на ниацин в понижаващи липидите дози ( $\geq 1$  g/дневно) със симвастатин са наблюдавани случаи на развитие на миопатия/ рабдомиолиза (вж. т. 4.4.).

**Фузидова киселина:** При пациенти, приемащи едновременно фузидова киселина и симвастатин може да има повишен риск от миопатия (вж. т. 4.5, 5.2).





Колхицин: При пациенти с бъбречна недостатъчност, приемащи едновременно колхицин и симвастатин има съобщения за миопатия/ рабдомиолиза. При пациенти, приемащи тази комбинация, се препоръчва стриктно клинично проследяване.

#### **Други взаимодействия**

Сокът от грейпфрут съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и следователно може да увеличи плазмените концентрации на лекарствата, които се метаболизират от този ензим. Ефектите от редовната консумация на сок от грейпфрут (1 чаша от 250 ml дневно) са минимални (13 % увеличаване на инхибиторната активност върху HMG-CoA-редуктазата, отчетена с помощта на площта под кривата на съотношението концентрация- време (AUC)) и нямат клинично значение. Употребата на големи количества (> 1 литър дневно) обаче е свързана със значително повишаване на плазмената инхибираща активност върху HMG-CoA-редуктазата по време на лечение със симвастатин и трябва да се избягва.

#### **Кумаринови производни**

В рамките на две клинични проучвания, едно при здрави доброволци и едно при пациенти с хиперхолестеролемия, прилагането на 20-40 mg симвастатин дневно е свързано с умерено повишаване на ефектите на кумариновите антикоагуланти: установено е повишаване на протромбиновото време, съобщавано като интернационално нормализирано съотношение (INR) от 1,7 до 1,8 при здравите доброволци и от 2,6 до 3,4 за пациентите с хиперхолестеролемия. Протромбиновото време при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, трябва да бъде определено преди започване на терапия със симвастатин и да се проследява достатъчно често след започване на терапията с оглед доказване на отсъствието на значителни промени в този показател. След като се установи стабилно протромбиново време, то трябва да се проследява през интервалите, които нормално се препоръчват при пациентите, лекувани с кумаринови антикоагуланти. Същата процедура следва да се повтори и в случаите, при които дозата на симвастатин се повишава или лечението с него се преустановява. Лечението със симвастатин без едновременно приемане на антикоагуланти не е свързано с кръвоизливи или промени в протромбиновото време.

Изследвания върху лекарствените взаимодействия са проведени със следните вещества:

#### **Пропранолол**

При здрави доброволци не са установени клинично значими фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия при едновременно прилагане на еднократни дози симвастатин и пропранолол.

#### **Дигоксин**

Едновременното приложение на симвастатин и дигоксин при здрави доброволци е свързано със слабо повишаване (под 3 ng/ml) на плазмените концентрации на дигиталисовия гликозид (определени чрез радиоимунен метод) в сравнение с пациентите, приемали едновременно дигоксин и плацебо.

#### **Други придружаваща терапия**

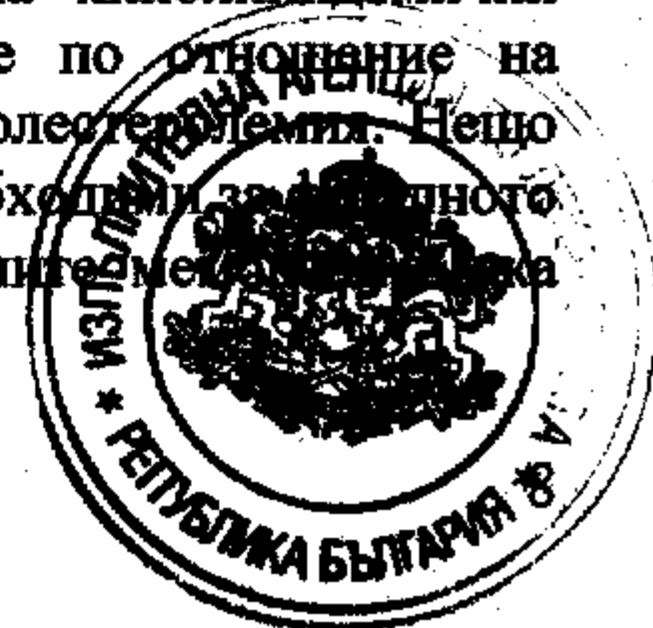
При проведени клинични проучвания симвастатин е прилаган едновременно с АСЕ-инхибитори, бета-блокери, диуретици и нестероидни противовъзпалителни средства без поява на клинично значими лекарствени взаимодействия.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Симвастатин е противопоказан по време на бременност.

Атеросклерозата е хронично състояние и преустановяването на приема на хиполипидемични лекарства по време на бременността би следвало да има слабо влияние по отношение на дългосрочната еволюция и ефективността на лечението на първичната хиперхолестеролемия. Нещо повече, холестеролът и други продукти от неговия биосинтез са есенциално необходими за ранното развитие, вкл. за синтеза на стероидни хормони и изграждането на клетъчните мембрани.





поради способността на симвастатин и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата да потискат синтеза на холестерол и вероятно на други продукти на този метаболитен път, симвастатин е противопоказан по време на бременност. Симвастатин трябва да се прилага при жени в детородна възраст само ако се счита, че вероятността за забременяване е изключително ниска. В случай, че пациентката забременее по време на лечението, приемът на симвастатин трябва да бъде незабавно преустановен и пациентката да бъде осведомена относно потенциалния риск за плода.

Описани са случаи на вродени аномалии при деца, чиито майки са приемали инхибитори на HMG-CoA-редуктазата по време на бременността (вж. точка 4.3. Противопоказания). Анализът на приблизително 200 бременности и съответното проследяване на жени, приемали симвастатин или друг структурно близък инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, показва, че честотата на вродените аномалии, спонтанните аборти и феталната смърт/мъртвородени деца не е по-висока от честотата в общата популация. Тъй като безопасността при бременни жени не е установена и освен това лечението със симвастатин по време на бременността не осигурява значителна полза за пациентката, е необходимо лечението със симвастатин да се преустанови при установяване на бременност.

#### **Кърмене**

Не е известно дали симвастатин се отделя с кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират с кърмата и поради потенциалния риск от сериозни нежелани ефекти, пациентките, които приемат симвастатин, не трябва да кърмят своите деца (вж. точка 4.3. Противопоказания).

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за влиянието на симвастатин върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, трябва да се има предвид, че при посмаркетинговия опит има редки съобщения за замайване.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

В повечето случаи нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни. При проведените контролирани клинични проучвания по-малко от 2% от пациентите са прекъснали приема на симвастатин поради нежелани лекарствени реакции, преценени като свързани с лечението.

По-долу е представена системно-органната класификация на нежеланите лекарствени реакции, както и тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### **Стомашно-чревни нарушения**

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

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

**Редки:** астения.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

**Редки:** обрив, сърбеж, алопеция.

#### **Нарушения на нервната система**

**Редки:** главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия;

**Много редки:** разстройство на паметта.

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

**Редки:** миопатия, рабдомиолиза, миалгия, мускулни крампи.

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

**Редки:** анемия.



#### Хепато-билиарни нарушения

*Редки:* хепатит/иктер;

*Много редки:* чернодробна недостатъчност.

#### Психични нарушения

*Много редки:* безсъние;

*С неизвестна честота:* депресия.

#### Респираторни гръдни и медиастиални нарушения

*С неизвестна честота:* интерстициално белодробно заболяване (вж. т. 4.4)

#### Нарушения на възпроизводителната система

*С неизвестна честота:* еректилна дисфункция.

#### Нарушения на имунната система

*Редки:* алергични реакции (напр. ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, зачервяване на кожата, диспнея)

#### Изследвания:

*Редки:* повишаване на серумните трансминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамил транспептидаза), повишаване стойностите на алкалната фосфатаза, повишаване нивата на серумната креатинкиназа СК (вж. точка 4.4).

Има сведения за следните нежелани реакции, но не е установена причинната връзка с терапията със симвастатин: мултиформена еритема, включително синдром на Stevens-Johnson, левкопения и пурпура.

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- Нарушения на съня, включително кошмари
- Загуба на паметта
- Сексуална дисфункция

#### **4.9. Предозиране**

Описани са няколко случая на предозиране, като при нито един от пациентите не са установени специфични симптоми и всички се възстановяват без последствия. Максималната приета доза е била 3,6 g.

В случай на предозиране лечението е симптоматично.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

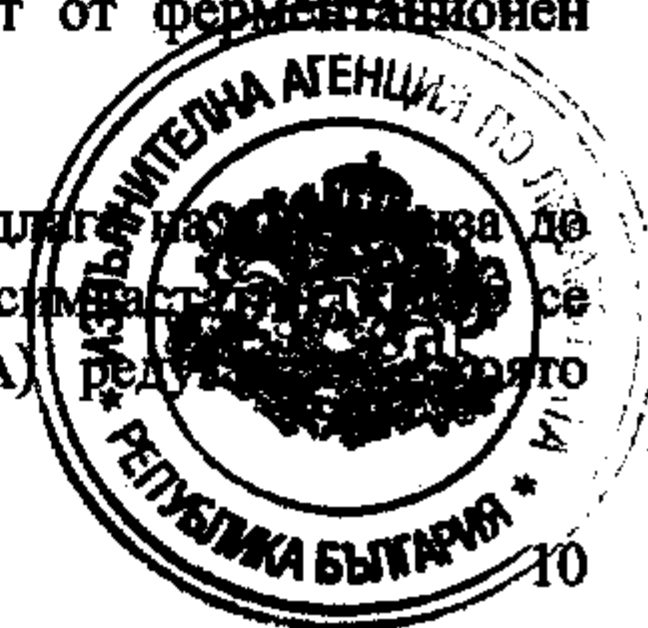
### **5.1. Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие

Симвастатин е липидо-понижаващо средство, получено по синтетичен път от ферментативен продукт на *Aspergillus terreus*.

След перорален прием симвастатин, представляващ неактивен лактон, се подлага на хидролизация до съответната  $\beta$ -хидроксикарбоксилна форма. Това е основният метаболит на симвастатин, който се явява и инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктаза.



катализира първия и скоростопределящ етап при биосинтезата на холестерола Също така, HMG-CoA веднага се метаболизира до ацетил- CoA, който взема участие в редица биосинтетични процеси в организма.

Симвастатин не оказва клиничен ефект върху стероидогенезата, не причинява увеличаване на жлъчната литогенност и не следва да се увеличава честотата на жлъчните камъни.

#### Фармакодинамични ефекти

Клиничните проучвания показват, че симвастатин е ефективен по отношение намаляването на общия холестерол, LDL-холестерола и VLDL-холестерола, като същевременно повишава HDL-холестерола при пациентите с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, при нефамилна форма на хиперхолестеролемия, както и при пациентите със смесена хиперлипидемия, където повишеният холестерол представлява основният клиничен проблем и диетата не е достатъчно ефективна. Ефектът трае за периода на лечението, като след преустановяване приема на симвастатин нивата на общия холестерол се връщат до стойностите преди началото на лечението.

При експериментални проучвания с животни е установено, че след перорално приложение симвастатин въздейства селективно върху черния дроб, където постига значително по-високи концентрации, отколкото в останалите тъкани. Симвастатин се подлага на интензивна екскреция при първото преминаване през черния дроб, явяващ се основното място на действие, с последваща екскреция чрез жлъчката. Системната експозиция на активната форма на симвастатин при човека възлиза на около 5% от пероралната доза, 95% от които са свързани с плазмените протеини.

Симвастатин е селективен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, която катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, което е скорост-определящият етап при биосинтезата на холестерола. Независимо от това, при прилагане в терапевтични дози ензимът не е напълно блокиран, което позволява синтеза на необходимите за нормалните физиологични функции количества мевалонат. Тъй като превръщането на HMG-CoA в мевалонат е началният етап при биосинтеза на холестерол, не се очаква лечението със симвастатин да доведе до кумулиране на потенциално токсични стероли. Нещо повече, HMG-CoA бързо се метаболизира до ацетил-CoA, който е субстрат на много биосинтетични процеси в организма.

Независимо че холестеролът е прекурсор на всички стероидни хормони, не е установено симвастатин да проявява каквито и да било ефекти по отношение синтеза на тези хормони. Симвастатин не води до повишена жлъчна литогенност и следователно не се очаква увеличаване на риска от формирането на жлъчни камъни.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че симвастатин намалява както нормалните, така и повишените стойности на LDL-холестерола. LDL се формира от VLDL и се катаболизира основно с участието на LDL-рецепторите. Механизмът на понижаване на LDL-холестерола от симвастатин вероятно е следствие от намалената продукция на VLDL и повишената експресия на LDL-рецепторите, които обуславят намален синтез и засилен катаболизъм на LDL-холестерола. Апо-В също намалява в значителна степен по време на лечение със симвастатин. Тъй като всяка LDL-частица съдържа една молекула Апо-В и поради незначителното съдържание на Апо-В в другите видове липопротеини, симвастатин води не само до повишена загуба на холестерол от LDL, но също така и до понижаване на концентрацията на циркулиращите LDL-частици. Нещо повече, симвастатин повишава HDL-холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на това съотношенията между общия холестерол и HDL-холестерола и между LDL-холестерола и HDL-холестерола намаляват.

Участието на LDL-холестерола в процеса на атерогенеза е добре установено при клинични и анатомопатологични проучвания, както и при редица експерименти с животни. Епидемиологичните проучвания показват, че както високите нива на LDL-холестерола, така и ниските нива на HDL-холестерола се явяват рискови фактори за появата на исхемична болест на сърцето.

Таблица 1 показва резултатите от три различни проучвания, които демонстрират ефект от лечението със симвастатин при пациенти с първична хиперхолестеролемия.

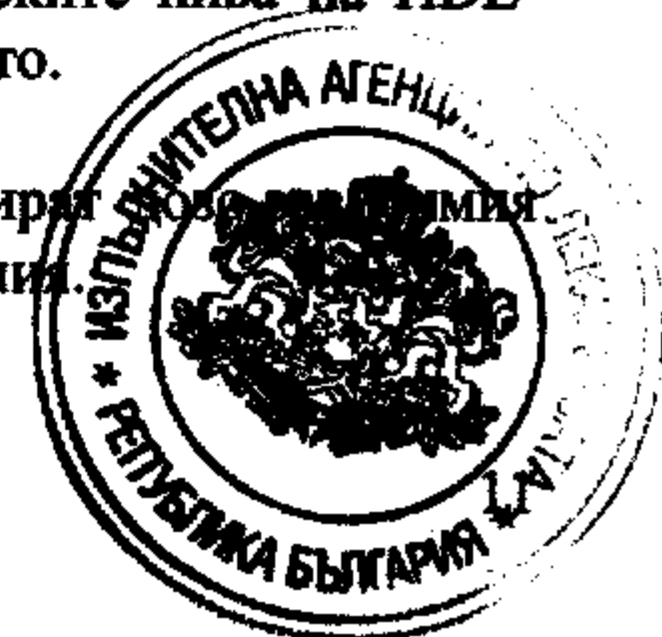


Таблица 1. Дозозависим ефект на симвастатин при пациенти с първична хиперхолестеролемиа и комбинирана (смесена) хиперлипидемия (средна промяна в проценти спрямо изходните стойности след 6-24 седмици)

ЛЕЧЕНИЕ	N	Общ холестерол	LDL-холестерол	HDL-холестерол	Триглицериди*
<u>Сравнително проучване с ниски дози</u>					
<b>СИМВАСТАТИН</b>					
5 mg**	109	-19	-26	10	-12
10 mg**	110	-23	-30	12	-15
<u>Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)</u>					
Плацебо	2223	-1	-1	0	-2
СИМВАСТАТИН, 20 mg	2221	-28	-38	8	-19
<u>Сравнително проучване с високи дози</u>					
<b>СИМВАСТАТИН</b>					
40 mg**	433	-31	-41	9	-18
80 mg**	664	-36	-47	8	-24

\*Средна стойност на промяната в проценти

\*\* Вечерен прием

При една трета от пациентите, лекувани с 80 mg (Сравнително проучване с високи дози), е установено 53% или по-голямо намаляване на LDL-холестерола. Процентът на намаляване на LDL-холестерола като цяло не зависи от основните изходни нива. От друга страна процентът на намаляване на триглицеридите зависи от изходното им ниво. Измежду лекуваните с 80 mg, случайно подбрани 644 пациенти, при 475 пациенти с плазмени нива на триглицеридите  $\leq 2,25$  mmol/l (200 mg/dl) се отчита средно намаляване с 21 %, докато при 189 пациенти с хипертриглицеридемия ( $> 2,25$  mmol/l) средната редукция е 36 %. При тези проучвания са изключени пациентите с нива на триглицеридите  $> 4,0$  mmol/l (350 mg/dl).

#### Хипертриглицеридемия (Fredrickson Тип IV хиперлипидемия)

Показаните резултати са от две групи (по 30 пациенти) с Fredrickson Тип IV хиперлипидемия са представени в таблица 2. Всяко от двете проучвания е двойно сляпо и плацебо контролирано. Едното проучване е "crossover" и включва прием на 40 и 80 mg симвастатин дневно, а другото проучване е паралелно и сравнява плацебото или симвастатин 20, 40 или 80 mg /дневно. Базови стойности за двете проучвания са: общ - C = 279 (7,23) и 233 mg/dL (6,04 mmol/L); LDL-C = 120 (3,11) и 100 (2,59); HDL-C = 37 (0,96) и 35 (0,91); TG = 435 (5,01); VLDL-C = 99 (2,56) и 94 (2,44); не - HDL-C = 243 (6,29) и 198 (5,13).

Таблица 2. Проучвания върху Тип IV хиперлипидемия. Среден процент на промяна на изходните нива

	Общ-С	LDL-C	HDL-C	TG*	VLDL-C*	не- HDL-C
<u>Проучване – cross over**</u>						
плацебо	- 2	1	3	- 11	- 9	- 3
симвастатин 40 mg дневно	- 34	- 34	13	- 36	- 46	- 41
симвастатин 80 mg дневно	- 36	- 34	14	- 39	- 54	- 43

Паралелно проучване\*\*





плацебо	0	3	3	- 13	- 10	- 1
симвастатин 20 mg дневно	- 21	- 23	9	- 21	- 33	- 26
симвастатин 40 mg дневно	- 26	- 25	9	- 21	- 35	- 32
симвастатин 80 mg дневно	- 33	- 35	11	- 33	- 44	- 41

\* среден процент промяна

\*\* приблизително 30 пациенти за всяка група

#### Дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемия)

Резултати от анализ на 7 пациенти с Fredrickson Тип III хиперлипидемия (дисбеталипопротеинемия; апо-E2/2 и VLDL – C/TG > 0,25) от двойно сляпо, плацебо контролирано, 3 етапно crossover проучване, включващо 130 пациенти, са представени в таблица 3. Средни изходни стойности са: Общ-С – 324 mg/dL (8,39 mmol/L), LDL-C (+IDL) = 121 (3,13), HDL-C = 31 (0,80), TG = 411 (4,67), VLDL-C (+IDL) = 170 (4,40), не-HDL-C = 291 (7,54).

Таблица 3. Понижаващ липидиет ефект на симвастатин при тип III хиперлипидемия. Среден процент на промяната на изходните нива

	Общ-С	LDL-C*	HDL-C	TG	VLDL-C*	не- HDL-C
плацебо	- 8	- 8*	- 2	+ 4	- 4*	- 8
симвастатин 40 mg дневно	- 50	- 50*	+ 7	- 41	- 58*	- 57
симвастатин 80 mg дневно	- 52	- 51	+ 7	- 38	- 60*	- 59

\* включва IDL

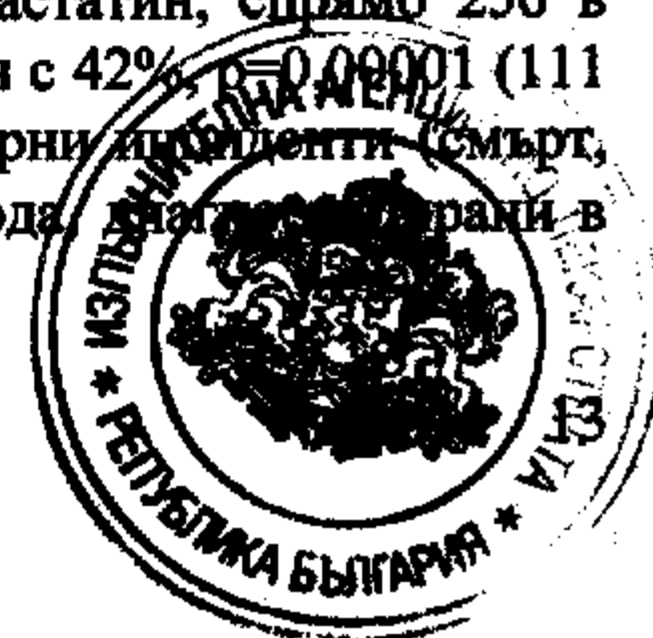
При проведено рандомизирано, кръстосано проучване с три периода (Многоцентрово проучване при комбинирана хиперлипидемия), 130 пациенти с комбинирана хипертриглицеридемия (LDL-холестерол > 130mg/dl и триглицериди 300-700 mg/dl) са приемали плацебо, 40 или 80 mg дневно симвастатин в продължение на 6 седмици. Симвастатин в доза 40 или 80 mg дневно води до дозозависимо намаляване на средните стойности на LDL-холестерола съответно с 29% и 36% (спрямо 2% при групата на плацебо) и на средната концентрация на триглицеридите съответно с 28% и 33% (спрямо 4% при групата на плацебо), както и до повишение на нивата на HDL-холестерола със съответно 13% и 16% (спрямо 3% при групата на плацебо) и на аполипопротеин А-I съответно с 8% и 11% (спрямо 4% при групата на плацебо).

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В рамките на контролирано клинично проучване 12 пациенти с хомозоготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 15-39 години са лекувани с 40 mg дневно симвастатин като еднократна дневна доза или разделени на три приема или с 80mg дневно, разделени на три приема. Средната редукция на LDL-холестерола при 40 mg и 80 mg е била съответно 14% и 25%. При един пациент с липсваща LDL-C рецепторна функция понижението на LDL-холестерола е било с 41% при доза 80 mg.

#### Исхемична болест на сърцето

Проучването 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) оценява ефектите на симвастатин върху общата смъртност при 4444 пациенти с ИБС и изходни стойности на общия холестерол 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). При това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на пациентите със стенокардия или прекаран инфаркт на миокарда (ИМ) е прилагана диета и стандартни мерки или 20-40 mg дневно симвастатин (n=2221) или плацебо (n=2223) в продължение на средно 5,4 години. След приключване на проучването лечението със симвастатин е довело до средно намаляване на общия холестерол, LDL-C и триглицеридите със съответно 25%, 35% и 10%, при същевременно средно повишаване на HDL-C с 8%. Симвастатин намалява риска от смърт с 30%, p=0,0003 (182 смъртни случая в групата, лекувана със симвастатин, спрямо 256 в плацебо-групата). Рискът от смърт, причинена от коронарна болест, е намален с 42%, p=0,0001 (111 спрямо 189). Симвастатин намалява и риска от появата на сериозни коронарни инциденти (смърт, вследствие на коронарна болест, плюс клинично доказан инфаркт на миокарда, миокардна исхемия) в



болнични условия) с 34%,  $p < 0,00001$  (431 пациенти спрямо 622 пациента с един или повече инциденти). Рискът от клинично доказан нефатален инфаркт на миокарда е бил намален с 37%. Симвастатин намалява риска от провеждането на ревакуларизационни процедури (аорто-коронарен байпас или перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика) с 37%,  $p < 0,00001$  (252 спрямо 383 пациенти). Освен това симвастатин намалява риска от фатален и нефатален мозъчно-съдов инцидент (мозъчен инсулт и преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение) с 28%,  $p = 0,003$ , 75 спрямо 102 пациенти). По отношение на несърдечно-съдово обусловената смъртност не е установена статистически значима разлика между групите. Симвастатин намалява риска от сериозни коронарни инциденти в сравнително близка степен, независимо от изходните нива на общия холестерол и LDL-C. Рискът от смърт при пациенти на възраст  $\geq 60$  години е понижен с 27 %, докато при пациентите под 60 годишна възраст този риск е понижен с 37 % ( $p < 0,01$  при двете възрастови групи). Ефектът на симвастатин по отношение на смъртността при жените не е надеждно оценен, тъй като в рамките на проучването са починали само 53 жени. Установено е обаче, че симвастатин намалява риска от сериозни коронарни инциденти с 34% ( $p = 0,012$ , 60 жени спрямо 90 жени с един или повече инциденти). При пациенти със захарен диабет рискът от сериозен коронарен инцидент е намалял с 55%,  $p = 0,002$  (24 спрямо 44 пациенти).

#### Повишен риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или доказана ИБС

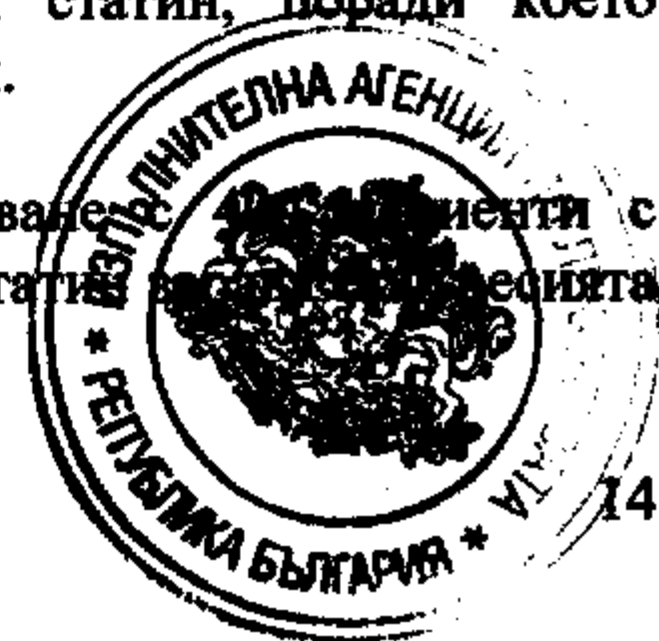
При проведено проучване на коронарната протекция, терапията със симвастатин е изследвана при 20 536 пациенти с повишен риск от исхемични коронарни инциденти, дължащи се на диабет, анамнеза за инсулт или друга мозъчно-съдова болест, периферна съдова болест, или доказана ИБС. В това многоцентрово, рандомизирано, двойно – сляпо, плацебо контролирано проучване, 10 269 пациенти са лекувани със симвастатин 40 мг дневно и 10 267 пациенти са приемали плацебо за период средно от 5,0 години. Изходните нива на LDL-холестерола са: 116 mg/dl при 6793 пациенти (33%), в интервала 116 до 135 mg/dl при 5063 пациенти (25 %), над 135 mg/dl при 8680 пациенти (42 %).

Лечението със симвастатин 40 мг дневна доза сравнено с плацебо, резултира в намаляване на общата смъртност с 13 % ( $p = 0,0003$ ), което е свързано с 18 % намаление на смъртността от ИБС ( $p = 0,0005$ ). Симвастатин се свързва и с намаляване на риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател включващ нефатален инфаркт на миокарда или коронарна смърт) с 27 % ( $p < 0,0001$ ). Симвастатин намалява и необходимостта от провеждане на коронарни ревакуларизационни процедури (съставен краен показател, включително коронарен артериален байпас и перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика), също така и необходимостта от периферни и други не-коронарни ревакуларизационни процедури, с 30 % ( $p < 0,0001$ ) и 16 % ( $p = 0,006$ ). Терапията със симвастатин намалява и риска от мозъчен инсулт с 25 % ( $p < 0,0001$ ), което се дължи на 30 % намаление на исхемичния инсулт ( $p < 0,00001$ ). Приложението на симвастатин намаля и риска от хоспитализация за ангина пекторис със 17 % ( $p < 0,00001$ ). Рискът от големи коронарни инциденти и големи съдови инциденти (съставен краен показател, включително големи коронарни инциденти, мозъчен инсулт или ревакуларизационна процедура) е намален с 25 % при пациенти с или без ИБС, включително диабетици, пациенти с периферни съдови или мозъчни болести. При пациенти с диабет, прилагането на симвастатин, намалява риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове, включително периферните ревакуларизационни процедури (хирургия и ангиопластика), ампутация на фолен крайник или улкуси на краката с 21 % ( $p = 0,0293$ ).

Намалението на риска от големи съдови инциденти и от големи коронарни инциденти, при терапия със симвастатин, е добре изразено и независимо от възрастта на пациента, пола, изходните нива на LDL-холестерола, HDL-холестерола, TG, аполипопротеин А-I, или аполипопротеин В, наличие или отсъствие на хипертония, креатининови нива до горна граница за включване в проучване от 2,3 mg/dl, наличие или не на лечение с кардиоваскуларни лекарствени продукти (пр. аспирин, бета блокери, ACE инхибитори, калциеви антагонисти), пушене, прием на алкохол, затлъстяване. До петата година, 32 % от пациентите в плацебо групата са приемали статин, поради което наблюдаваното намаление на риска подценява реалния ефект на симвастатин.

#### Ангиографски проучвания

При проведено мултицентрово, плацебо контролирано клинично проучване пациенти с коронарна болест на сърцето с помощта на коронарна ангиография е установено, че лечението със симвастатин намалява риска от коронарна болест на сърцето.



на коронарната атеросклероза и намалява формирането на нови лезии и на нови пълни оклузии, докато при пациентите, на които са приложени конвенционалните терапевтични методи, е наблюдавано прогресивно влошаване на атеросклеротичните лезии в рамките на 4-годишния период на проучването.

**Клинични проучвания при деца и юноши (10 – 17 годишна възраст)**

Проведено е двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване 175 пациенти (99 младежи II степен по Танер и нагоре и 76 девойки, които са поне една година след първата им менструация) на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ), са били разпределени да получават симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се изисква първоначално ниво на LDL –холестерола в интервала 160 – 400 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-холестерола > 189 mg/dL.

По седмици приеманата доза симвастатин е разпределена по следният начин: - веднъж дневно, вечер – по 10 mg първите 8 седмици, 20 mg вторите 8 седмици и 40 mg след това. За 24 седмици, 144 пациенти решават да продължат терапията и получават по 40 mg симвастатин дневно или плацебо.

Терапията със симвастатин резултира в значително намаляване на плазмените нива на общия холестерол, LDL – холестерола, TG и апо-В. Резултатите от удълженият на 48 седмици прием са сравнени с резултатите от основният прием. За 24 седмична терапия, са достигнати средни нива на LDL – холестерола 124,9 mg/dL (границы: 64,0 – 289,0 mg/dL) при групата приемаща симвастатин 40 mg, отнесено към 207,8 mg/dL (границы: 128,0 – 334,0 mg/dL), при групата подложена на лечение с плацебо.

След 24 седмичен прием на симвастатин (като дозата е нарастваща – 10, 20, 40 mg дневно през интервал 8 седмици), се наблюдава понижаване на средното изходно ниво на общ холестерол с 26,5 % (плацебо: 1,6 % увеличение от изходното ниво), LDL – холестерол с 36,8 % (плацебо: 1,1 % увеличение от първоначалния), апо-В с 32,4 % (плацебо: 0,5 %) и средна стойност на TG нивата със 7,9 % (плацебо 3,2 %), увеличение на средните нива на HDL-холестерола с 8,3 % (плацебо: 3,6 %).

#### Педиатрична популация

При деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, не е проучена безопасността и ефикасността на дози надвишаващи 40 mg дневно. В дългосрочен план не е установена ефективността на лечението със симвастатин в детска възраст относно намаляването на заболеваемостта и смъртността в зряла възраст.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Симвастатин представлява неактивен лактон, който *in vivo* се подлага на бърза хидролиза до съответната β-хидрокси киселина, която е мощен инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата. Фармакокинетичното проследяване на активните β-хидрокси карбоксилни метаболити (активните инхибитори) на симвастатин се основава на инхибирането на HMG-CoA редуктазата.

#### Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира добре и претърпява екстензивно първо преминаване през черния дроб. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвен поток. Абсорбират се около 85% от пероралната доза на симвастатин. Черният дроб е основното място на действие на активната форма. Установено е, че наличието на β-хидрокси киселина в системната циркулация след перорално приложение на симвастатин, е по-малко от 5% от приетата доза.

Максималната плазмена концентрация на активни инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след прилагане на симвастатин. Едновременният прием на храна не повлиява абсорбцията.

Фармакокинетиката на единични и многократни дози симвастатин показва, че няма натрупване на лекарствения продукт след многократно приложение.

#### Разпределение

Симвастатин и неговите метаболити се свързват в значителна степен (над 95%) с плазмените протеини.





Проникването на симвастатин през кръвно-мозъчната бариера и кръвно-плацентата бариера не е проучвана.

#### Биотрансформация

Основните метаболити, установени в плазмата, са L-654, 969 и други 4 допълнителни активни метаболити. Системната бионаличност на L-654, 969 след перорален прием е установена с помощта на референтна доза интравенозно приложен L-654, 969 и възлиза на по-малко от 5% от приложената доза. Подобно на фармакокинетиката при кучета, симвастатин се характеризира със значителна степен на резорбция и екскреция в черния дроб (явяващ се основно място на действие) при първото преминаване, с последваща жлъчна екскреция. Това обуславя и установената ниска бионаличност на активната форма на симвастатин в общото кръвообращение.

При проучване с 12 здрави доброволци е установено, че симвастатин в дози до 80 mg не повлиява метаболизма на мидазолам и еритромицин, които са субстрати на CYP3A4. Това показва, че симвастатин не е инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква да повлияе плазмените концентрации на други лекарства, които се метаболизират от CYP3A4.

Едновременното приложение на симвастатин с дилтиазем води до увеличение на експонирането на симвастатинова киселина с 2,7 пъти, което най-вероятно се обяснява с инхибирането на CYP3A4.

В друго проучване се наблюдава увеличение на експонирането на симвастатичнова киселина с 1,6 пъти при едновременно приложение с амлодипин.

Едновременното приложение с единични дози – 2 g ниацин с удължено освобождаване с 20 mg симвастатин резултира в умерено повишаване на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина и на  $C_{max}$  на плазмената концентрация на симвастатинова киселина.

Възможно е взаимодействие между фузидова киселина и инхибиторите на HMG – CoA редуктаза, които се метаболизират от CYP3A4.

Циклоспорин повишава AUC на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Повишаването на AUC за симвастатиновата киселина отчасти може да се дължи на инхибирането на CYP3A4. Увеличен е рискът от миопатия при високи плазмени нива на HMG – CoA редуктаза – инхибиторна активност. HMG – CoA редуктаза – инхибиторна активност може да се повиши от мощните инхибитори на CYP3A4 и да се повиши риска от миопатия.

#### Елиминиране

При първото преминаване чрез чернодробния кръвен поток, симвастатин се метаболизира, последвано от екскреция на лекарството и неговите метаболити в жлъчката.

Изследването на клирънса е направено с помощта на  $^{14}C$ -маркиран симвастатин, при което са приложени 100 mg (20  $\mu$ Ci) под формата на капсули (5 x 20 mg), последвано от вземането на кръвни проби, урина и изпражнения. При това изследване 13% от радиоактивността се установяват в урината и 60% във фекалиите. Последната стойност представлява еквивалент на количеството симвастатин, което е резорбирано и екскретирано с жлъчката, както и нерезорбираното количество.

По малко от 0,5% от приложената доза се открива в урината под формата на активни инхибитори на HMG-CoA редуктазата. В плазмата са установени съответно 14% и 28% (активни и тотални инхибитори) от общата радиоактивност, което показва, че повечето от метаболитите са неактивни или слабо активни инхибитори.

Проучването на фармакокинетиката при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) показва, че плазмените концентрации на всички инхибитори след еднократен прием са около 2 пъти по-високи от тези при здрави доброволци.

#### Линейност/ не-линейност

Коефициент на вариация на AUC в общото кръвообращение не зависи от приложената доза на симвастатин. При проучване върху линейността на фармакокинетиката, при приложените дози





5, 10, 20, 60, 90 и 120 mg е установено, че кинетиката на симвастатин е линейна, без значителни отклонения, дори при високите дози. Плазмените нива на инхибиторите, при приложението на симвастатин непосредствено преди хранене, не се променят в сравнение с приема без храна.

При проучване на фармакокинетиката след еднократно и многократно приложение е установено, че симвастатин не кумулира след многократно приложение. При всички проведени проучвания максимални плазмени инхибиращи концентрации се достигат 1,3 до 2,4 часа след приема на симвастатин.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Остра и хронична токсичност

LD<sub>50</sub> при перорално приложение е 3,8 g/kg при мишки и около 5 g/kg при плъхове.

Прилагането на високи дози симвастатин и свързаните с него аналози при различни видове животни води до появата на множество промени в различните тъкани, което се обяснява както с високите дози и ефективно потискане на синтеза на мевалонат, така и с водещата роля на ензимните инхибитори по отношение на клетъчната хомеостаза. Натрупаните данни показват, че тези промени се дължат на изразения дозо-зависим биохимичен ефект на симвастатин. Така, морфологичните промени, установени в черния дроб на плъхове, хиперплазията на сквамозния епител на предната стена на стомаха при мишки и плъхове, както и установената при зайци хепатотоксичност се явяват следствие на инхибирането на HMG-CoA редуктазата.

Установено е, че доза от 90 mg/kg, 2 пъти дневно води до мускулна некроза при плъхове, но подобна доза се явява летална при тези животни.

При малък брой случаи на кучета третирани с високи дози симвастатин са открити катаракти. Докато няма ясна корелация между големината на серумното липидно понижаване и развитието на катаракта, се наблюдава логическа връзка между високите серумни нива на лекарството и развитието на катаракта със симвастатин и свързаните с него инхибитори HMG-CoA редуктазата.

Серумните нива (изразени като абсолютни инхибитори) при кучета, третирани с минимална катарактогенична доза симвастатин от 50 mg/kg дневно са 5 пъти по-високи от тези, за които човекът получава максималната предвиждана терапевтична доза от 1,6 mg/kg (на базата на доза 80 mg/дневно за човек с тегло 50 kg).

При кучета, получаващи симвастатин се наблюдават повишени серумни трансминази. Те могат да се проявят или като хронично слабо покачване на нивото, или като преходни ензимни нарушения при, приблизително, 10-40 % от кучетата, третирани със симвастатин. Нито едно от кучетата, получили тези трансминазни покачвания не е показало никакви болестни симптоми; нито едно от трансминазните покачвания не е прогресирало до нива, свързани с явни чернодробни некрози, независимо от продължителното приемане на лекарството. Не са открити никакви хистопатологични промени в черния дроб на нито едно куче, получаващо симвастатин.

При две независими изследвания на кучета приемащи симвастатин се наблюдава тестикуларна дегенерация. Специални изследвания за по-нататъшно определяне природата на тези промени са нямали успех, защото ефектите са едва възпроизведими и не са свързани с дозата, серумните холестеролни нива или продължителността на лечението. Симвастатин е предписван до две години за кучета в доза от 50 mg/kg дневно без никакви тестикуларни ефекти. Скелетна мускулна некроза се наблюдава при едно изследване на плъхове, на които е даван 90 mg/kg симвастатин, но това се оказва смъртоносна доза за плъховете.

#### Токсичност върху репродуктивността и развитието



При прилагане на максимално поносимите дози, симвастатин не предизвиква фетални малформации и не повлиява фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие при плъхове и зайци. Други проучвания показват, че инхибирането на HMG-CoA редуктазата може да доведе до появата на фетални малформации, очевидно за сметка на намаляване на продукцията на мевалонова киселина, необходима за развитието на плода. Въпреки това, при плъхове оралното прилагане на доза от 60 mg/kg/дневно хидроксилна киселина, фармакологично активният метаболит на симвастатин, води до намаляване на телесното тегло на майката и увеличаване на феталните резорбции и скелетни малформации в сравнение с контролите. Последващи проучвания, проведени при дози, достигащи до 60 mg/kg/дневно с този метаболит показват, че тези резорбции и скелетни малформации са следствие от токсичност на бременността (предстомашни лезии, свързани със загуба на тегло на майката), специфични за гризачите, и е малко вероятно да се дължат на директен ефект върху развитието на фетуса. Въпреки, че няма проведени проучвания със симвастатин, лечението на бременни плъхове с близък по структура HMG-CoA редуктазен инхибитор в дози от 80 и 400 mg/kg/дневно (10- и 52-пъти надвишаващи максималната препоръчвана терапевтична дози, базирана на mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност) показва намаляване на феталните плазмени нива на мевалонат.

#### Генотоксичност и карциногенен потенциал

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

Проведени са *in vitro* и *in vivo* генетични токсични тестове, както върху симвастатин, така и върху съответстващата свободна киселина L-654, 969. В тях са включени проучвания за микробни мутагенези, клетъчни мутатенези на бозайници, прекъсване на единична верига ДНК и тестове за хромозомни аберации. Резултатите от тези изследвания не дават доказателство за взаимно влияние на симвастатин или L-654, 969 с генетичния материал на най-високо разтворимите нецитотоксични концентрации, тествани чрез *in vitro* опитни системи или на максимално допустимата доза, тествана *in vivo*.

При изследвания върху карциногенността при плъхове и мишки са прилагани дози между 1 mg/kg дневно и 25mg/kg дневно симвастатин. В нито една тъкан на мишките не са открити доказателства за туморни образувания, свързани с лечението. Статистически значими (p 0,05) увеличения в случаите на тироидни фоликуларни клетъчни аденоми се наблюдават при женски плъхове, получаващи 25 mg/kg симвастатин дневно (16 пъти максималната препоръчителна доза за човека). Този доброкачествен тумор се появява само при женските плъхове; подобни промени не се наблюдават при мъжки плъхове или при женски плъхове, третирани с по-ниски дози (до 5mg/kg дневно). Тези тумори представляват вторичен ефект, отговарящ на междинното увеличаване на клирънса на тироидния хормон при женски плъхове. Няма наблюдавани други статистически значими увеличения на случаите на други видове тумор на някои тъкани при плъхове, получаващи симвастатин.

Данните от тези две изследвания показват, че хиперплазията на сквамозния епител на предната стена на стомаха се появява при всякакви дози. Тези стомашни промени се дължат на анатомичната структура, която не е същата, както при човека. Още повече, че идентичните клетки, намерени в други области (например езофагиалното и аноректалното, — мишки и кучета) не са засегнати.

Резултатите от 73 седмично изследване върху карциногенността при мишки, получаващи симвастатин в дози до 400 mg/kg дневно (250 пъти препоръчаната човешка доза, изчислена за човек с тегло 50 kg) показват увеличаване случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, белодробни аденоми и аденоми на хардериалните жлези. При това изследване и от резултатите на първоначалното 92- седмично изследване върху карциногенността на мишки е установена неефективна доза от 25 mg/kg дневно (16 пъти максималната препоръчвана човешка доза).

В хода на 106-седмично допълнително изследване върху карциногенността при плъхове, получаващи симвастатин в дози от 50 mg/kg до 100 mg/kg дневно (31 до 63 пъти максималната препоръчвана човешка доза за човек) се установява увеличаване случаите на хепатоцелуларната неоплазма, свързана с лечението.



Неефективната доза остава 25 mg/kg дневно (16 пъти максималната препоръчвана човешка доза), както е установено в първоначалното изследване върху карциногенността. Увеличени са и случаите на тироидни хиперпластични увреждания;които обаче не оказват влияние върху човека, а са специфични за отделните вещества.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката:*

Лактоза, безводна  
Аскорбинова киселина  
Микрокристална целулоза  
Лимонена киселина, безводна  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Кросповидон  
Бутилхидроксианизол (E320)  
Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Глицерол триацетат

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, при температура под 30°C.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистер, от PVC-PVDC/Al.  
Zostatin 20 mg tablets: опаковка от 14 и 28 таблетки.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

АДИФАРМ ЕАД  
бул. Симеоновско шосе № 130  
София 1700, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20080086



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

29.05.2008

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август, 2013 г.

