

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20040689/90/9
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
BG/MA/MP -	62287-9, 21-04-2028
Одобрение №/.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симвастатин AL 10 mg филмирани таблетки
Simvastatin AL 10 mg film-coated tablets

Симвастатин AL 20 mg филмирани таблетки
Simvastatin AL 20 mg film-coated tablets

Симвастатин AL 40 mg филмирани таблетки
Simvastatin AL 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Симвастатин AL 10
 Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg симвастатин

Помощно вещество с известно действие:
 Всяка таблетка съдържа 74,5 mg безводна лактоза.

Симвастатин AL 20
 Всяка филмирана таблетка съдържа: 20 mg симвастатин
 Помощно вещество с известно действие:
 Всяка таблетка съдържа 149,00 mg безводна лактоза.

Симвастатин AL 40
 Всяка филмирана таблетка съдържа: 40 mg симвастатин
 Помощно вещество с известно действие:
 Всяка таблетка съдържа 298,00 mg безводна лактоза.
 За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Симвастатин AL 10
 Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно означение „SVT“ и „10“, с размери дължина 8,5 -8,9 mm, широчина 4,2-4,6 mm височина 2,55-2,85 mm.

Симвастатин AL 20
 Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно означение „SVT“ и „20“, с размери дължина 10.80 – 11.20 mm, широчина 5.30 – 5.70 mm височина 3.80 – 4.05 mm.

Симвастатин AL 40
 Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно означение „SVT“ и „40“, с размери дължина 13.60 – 14.20 mm, широчина 7.00 – 7.10 mm, височина 4.65 – 4.95 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ



4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Симвастатин е показан за лечение на първична хиперхолестеролемия или комбинирана дислипидемия в комбинация с диетични мерки, когато повлияването от спазване на диета или други нефармакологични мерки (напр. физическо натоварване или намаляване на теглото) е недостатъчно.

Симвастатин е показан за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ) като допълнение към диета и друго липидо-понижаващо лечение (напр. LDL-афереза) или ако такова лечение не е подходящо.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с изявено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерол, като допълнение към корекцията на други рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (вж. т.5.1.).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчителна схема на дозиране

Дозировката може да варира от 5- 80 mg/дневно симвастатин, приемани перорално, като еднократна доза вечер. Ако е необходимо адаптиране на дозата то трябва да се извършва на интервали не по-малки от 4 седмици до достигането на максималната еднократна доза от 80 mg, приемана еднократно вечер. Дозата от 80mg симвастатин се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечно-съдови усложнения, които не са постигнали резултат при лечение с по-ниска доза и очакваните ползи от прилагане на по-високи дози надвишават потенциалните рискове (вижте точка 4.4 и 5.1).

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, преди прилагането на симвастатин, и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лечението със Симвастатин. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, която се приема като еднократна доза вечер. При пациенти, при които е необходимо голямо намаляване на LDL-холестерола (повече от 45 %) може да се започне с доза 20-40 mg дневно, която се приема като еднократна доза вечер. Ако се налагат корекции на дозата, трябва да се направят както е посочено по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

На базата на резултати от контролирано клинично проучване, препоръчителната начална доза при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е симвастатин 40 mg дневно вечер. Симвастатин трябва да се използва като допълнение към други липидопонижаващи терапии (напр. LDL афереза) при тези пациенти или ако такива терапии не са налични.

При пациенти, приемащи ломитапид едновременно със симвастатин, дозата на симвастатин не трябва да превишава 40 mg дневно (вж. точки 4.3,4.4 и 4.5).

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Обичайната начална доза е 20 mg до 40 mg дневно, която се приема еднократно вечер при пациенти с висок риск от коронарно сърдечно заболяване (КСЗ, с или без хиперхолестеролемия). Лекарствената терапия може да бъде започната едновременно с липидо-понижаваща диета и други немедикаментозни мерки (напр. физически натоварвания). Ако е необходимо адаптиране на дозата то трябва да се извършва по описания по-горе начин.



Придружаващо лечение

Симвастатин е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини (колестирамин, колестипол) При едновременното лечение с холестерол-понижаващи медикаменти като колестирамин и колестипол, симвастатин трябва да се приема най-малко два часа преди или четири часа след приемането на тези лекарства, за да се избегне намаляване на абсорбцията на симвастатин.

При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол, други фибрати (с изключение на гемфиброзил (вижте точка 4.3) или фенофибрат, едновременно със симвастатин, максималната препоръчвана доза е 10 mg симвастатин дневно.

При пациенти приемащи едновременно амиодарон или верапамил или дилтиазем или продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно (виж т. 4.4. и 4.5.).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) дози, превишаващи 10 mg дневно, трябва внимателно да бъдат обсъдени и ако се приеме, че са необходими, да бъдат прилагани с голямо внимание.

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

При деца юноши (момчета - II и по-горен стадий по скалата на Танер, момичета - една година поне след настъпване на менструален цикъл, възраст между 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчаната дневна доза е 10 mg веднъж дневно, приемана вечер.

Децата и юношите трябва да бъдат подложени на стандартна, бедна на холестерол диета преди започване на лечението със симвастатин и тази диета да бъде спазвана по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителна доза е 10- 40 mg дневно, максимална доза - 40 mg дневно. Дозата се определя индивидуално, за всеки пациент, в зависимост от целта на лечението и съгласно препоръките за лечение на педиатрични пациенти със симвастатин (вижте точка 4.4 и т.5.1).

Промяната на дозировката може да става на интервали от 4 седмици или по-дълги.

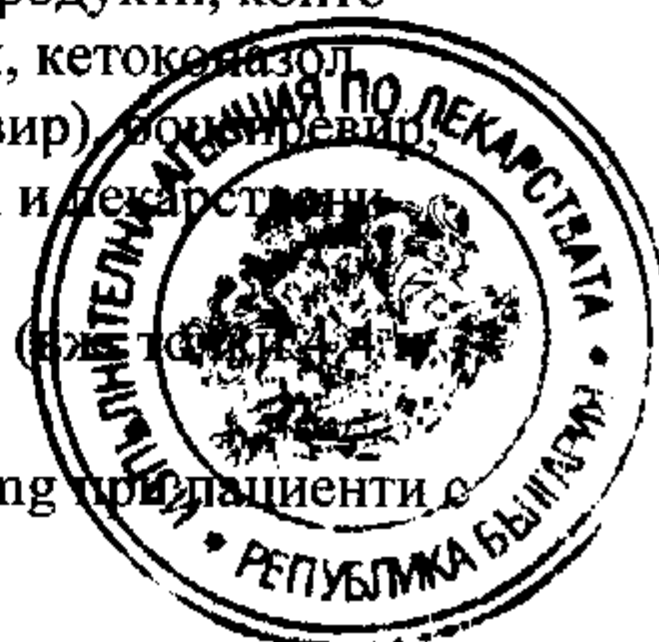
Опитът със симвастатин при деца (под 10 години) е ограничен.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази;
- Бременност и кърмене (виж т. 4.6. Бременност и кърмене);
- Едновременна употреба на силни СYP3A4 инхибитори (лекарствени продукти, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) (напр. итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), бозопревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат) (вижте т.4.4 и 4.5);
- Едновременно приложение на гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вижте т. 4.4 и 4.5);
- Едновременно приложение на ломитапис със симвастатин в дози >40 mg при пациенти с ХоФХ (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

Симвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата понякога причинява миопатия проявяваща се с мускулна болка, болезненост или слабост, свързани с повишаване нивата на креатин фосфокиназата повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата. Миопатията понякога се превръща в рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност водеща до миоглобинурия и много рядко до фатален изход. Рискът от възникване на миопатия нараства с увеличаване на нивата на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата (като повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), които може да се дължат отчасти на взаимодействащи лекарствени продукти, които повлияват метаболизма и/или транспортните пътища на симвастатин (вж. точка 4.5).

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза показва зависимост от дозата. В база данни от клинично изпитване, в което 41413 пациенти са лекувани със симвастатин, 24 747 (приблизително 60 %) от тях са включени в проучвания с медиана на проследяването от поне 4 години, честотата на миопатия е приблизително 0,03 %, 0,08 % и 0,61 % за дозите от 20,40 и 80 mg дневно съответно. В тези клинични изпитвания пациентите са внимателно проследявани и някои лекарствени продукти, участващи в лекарствени взаимодействия, са изключени.

В клинично изпитване, в което пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда са лекувани със симвастатин 80 mg дневно (медиана на проследяването 6,7 години), честотата на миопатия е приблизително 1,0 %, сравнено с 0,02 % при пациентите на лечение с доза от 20 mg дневно. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са настъпили през първата година от лечението. Честотата на развитие на миопатия през всяка следваща година от лечението е приблизително 0,1 % (вж. 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 Симвастатин 80 mg трябва да се използва само при пациенти 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 и 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 (вж. по-долу: точки 4.2, 4.3 и 4.5).

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

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 некутайци (n=7 367), сравнено с 0,24% при китайци (n=5 468). 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.

Понижена функция на транспортните белтъци

Понижена функция на чернодробните транспортни протеини като органичния анионен транспортиращ полипептид (OATPs) може да повиши системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Намалената функция на симвастатин може да настъпи в резултат на инхибиране от взаимодействащи лекарства (например циклоспорин) или при пациенти, които са носители на генотип SLCO1B1 c.521T > C.



Пациентите, носещи SLCO1B1 алел (c.521T> C), кодиращ по-слабо активния протеин OATP1B1 имат повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът от висока доза (80 mg) симвастатин и свързана с това миопатия е около 1% като цяло, без генетични тестове. Въз основа на резултатите от проучването SEARCH, хомозиготни носители на C алел (наричан също CC), лекувани с 80 mg имат риск 15% от развитие на миопатия в рамките на една година, а рискът при хетерозиготни носители на C алел (CT) е 1.5%. Съответното рискът е 0.3% при пациенти, които имат най-честия генотип (TT) (виж точка 5.2). Където е възможно, генотипа за наличие на алел C трябва да се разглежда като част от оценката на съотношението полза-риск преди предписване 80 mg симвастатин за отделните пациенти и високи дози се избягват при тези, при които е налице CC генотип. Въпреки това, липсата на този ген при генотипизиране не изключва миопатия.

Измерване на креатинкиназа

Измерването на ензима креатинкиназа не трябва да се извършва непосредствено след тежки физически натоварвания или при наличие на други причини, повишаващи нивата на креатинкиназата, т.к. това ще затрудни правилното интерпретиране на получените стойности. Ако изходните стойности на СК са значително повишени (> 5 пъти ГТН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.

Преди началото на лечението

Всички пациенти започващи лечение със симвастатин, или пациенти, при които се повишава дозата на симвастатин, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия и съветвани да информират веднага лекуващия лекар в случай на необяснима мускулна чувствителност, болезненост или слабост.

Особено внимание трябва да се обърне на пациентите с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. С оглед установяване на референтната базисна стойност на креатинкиназата, стойностите ѝ трябва да се измерват преди началото на лечението при следните случаи:

- пациенти в старческа възраст (> 65 години)
- жени
- бъбречна недостатъчност
- неконтролиран хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- проявявана в миналото мускулна токсичност към статини или фибрати
- злоупотреба с алкохол

При такива ситуации трябва да се прецени съотношението очаквана полза/възможен риск, като се препоръчва клинично наблюдение.

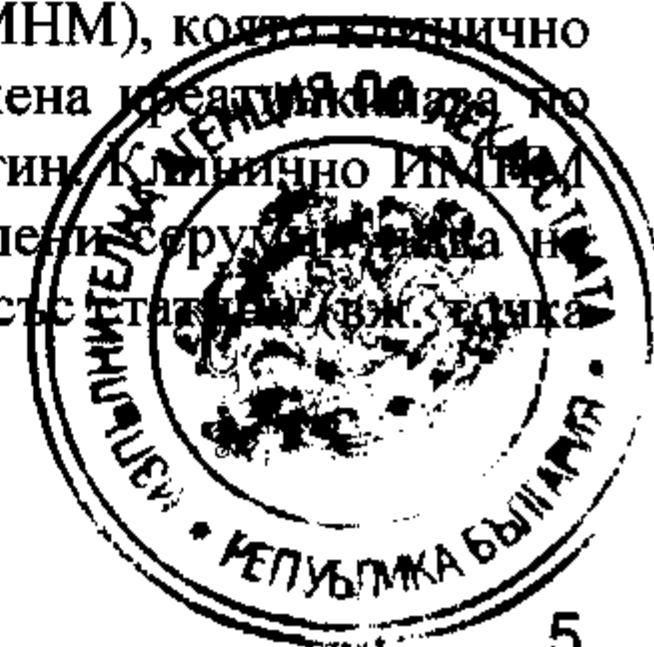
При пациенти имали вече мускулни смущения по време на лечение с фибрат или статини, лечението с друго лекарство от същия клас трябва да се започва с особено внимание.

Ако стойностите на креатинкиназата са увеличени значително (> 5xULN) над базовите стойности, лечението не трябва да се започва.

По време на лечението

Ако по време на лечението се появят мускулни болки, мускулна слабост или спазми, трябва да се измерят стойностите на креатинин киназата. Ако стойностите са значително увеличени в отсъствието на тежки физически натоварвания (>5xULN), лечението трябва да се преустанови. Ако се подозира по някаква причина миопатия, лечението трябва да се прекрати.

Има много редки доклади за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ), която клинично се характеризира с персистираща проксимална-мускулна слабост и повишена креатинкиназа по време на лечението или след спиране на статините, включително симвастатин. Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини (виж точка 4.8).



Ако симптомите отшумят и нивата на СК се възстановят до нормалните, възможно е да се обсъди повторно лечение с този или алтернативен статин при най-ниска доза и строго мониториране.

Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и ако стойностите на креатинкиназата са под 5xULN, може да се вземе решение за преустановяване на лечението.

Ако се подозира или диагностицира наличието на миопатия лечението със симвастатин трябва да се преустанови. Ако симптомите изчезнат и стойностите на креатинкиназата се върнат до нормалните, лечението със симвастатин или алтернативен статин може да се поднови с най-ниската доза и при щателен контрол.

Лечението със симвастатин, трябва да бъде временно спряно няколко дни преди големи планови операции и при настъпване на някакво съществено остро хирургично или друго медицинско състояние.

Мерки за намаляване рискът от миопатия причинен от лекарствени взаимодействия (вж. също т.4.5)

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

Рискът от миопатия и рабдомиолиза също нараства при едновременна употреба на амиодарон, амлодипин, вераламил или дилтиазем с определени дози симвастатин (вж. точки 4.2 и 4.5). Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременно лечение с фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). При пациенти с ХоФХ, рискът може да се повиши при едновременната употреба на ломитапид със симвастатин.

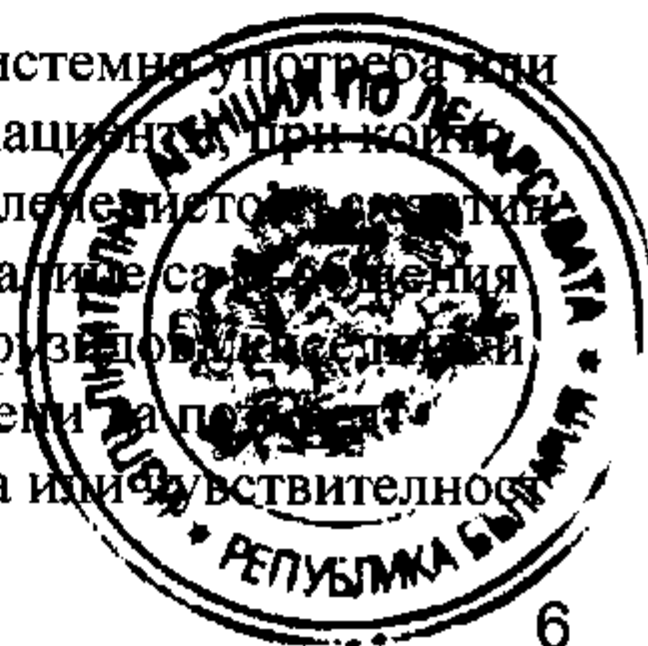
Следователно относно СYP3A4 инхибиторите, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Ако лечението с мощни СYP3A4 инхибитори (средства, които повишават площта под кривата (AUC) приблизително 5 пъти или повече) не може да се избегне, лечението със симвастатин трябва да се спре (и да се обмисли употребата на алтернативен статин), докато продължава приемът на тези лекарствени продукти. Освен това трябва да се внимава, когато се комбинира симвастатин с други, не толкова мощни инхибитори на СYP3A4 като флуконазол, вераламил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на симвастатин и сок от грейпфрут трябва да се избягва.

Едновременното приложение на симвастатин с гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако се очаква ползата да превишава риска от комбинираната употреба на тези лекарства.

Ползата от комбинираното прилагане на симвастатин 10 mg/дневно с други фибрати (с изключение на фенофибрат), ниацин или циклоспорин трябва да бъде внимателно преценена по отношение на потенциалния риск от използването на тези комбинации (вж. т.4.2. и т.4.5.).

Трябва да се обърне внимание при предписване на фенофибрат едновременно със симвастатин, т.к всеки от двата лекарствени продукта може да доведе до миопатия и при самостоятелното им приложение.

Симвастатин не трябва да се приема едновременно с фузидова киселина за системна употреба или в рамките на 7 дни от прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е считана за крайно необходима, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено по време на лечението с фузидова киселина. Налице са съобщения за рабдомиолиза (включително и смъртни случаи) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени да поискат незабавно лекарска помощ ако получат симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност



на мускулите. Лечението със статини може да бъде отново възстановено седем дни след последната приложена доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, където се налага продължителна системна употреба на фузидова 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 внимателен лекарски контрол.

Трябва да се избягва приемът на симвастатин в дози по-високи от 20 mg с амиодарон, амлодипин, верапамил, или дилтиазем (вижте точка 4.2 и 4.5). При пациенти, приемащи ломитапид едновременно със симвастатин, дозата на симвастатин не трябва да превишава 40 mg дневно (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Пациентите, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определяни 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 дилтиазем, максималната препоръчителна доза на симвастатин е 20 mg (вж. точка 4.2).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир), може да доведе до повишени плазмени 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 20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точка 4.5).

Рядко случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързвани с едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози (> 1 g дневно), всеки един от които може да причини миопатия в случай че се прилага 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/ларопипрант 2 000 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 не-китайци, 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 е 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 Симвастатин АЛ при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Консултирайте се с информацията за предписване на даптомицин, за да получите допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) и за допълнителни указания, свързани с мониторирането.

Чернодробни ефекти

При клинични проучвания са наблюдавани персистиращи покачвания (до > 3 пъти ГГН) на нивата на серумните трансминази при малък брой възрастни пациенти, които са получавали симвастатин. Когато терапията е била прекъсвана или спирана при тези пациенти, нивата на трансминазите са спадали постепенно до предтерапевтичните.

Препоръчително е провеждането на функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и след това, когато е клинично показано. При пациентите, при които дозата е увеличена до 80 mg, трябва да се направи допълнително изследване преди увеличението, 3 месеца след увеличението до 80 mg, и след това периодично по време на лечението (напр. на 6 месеца) през първата година на лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които се наблюдава покачване на серумните нива на трансминазите, и при такива пациенти, изследването би трябвало да се повтори своевременно и след това да се извършва по-често. Ако нивата на трансминазите показват тенденция за повишаване, особено ако те се повишават до 3 пъти над горната граница на нормата и персистират, прилагането на симвастатин трябва да се прекрати. 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.

По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на фатална и не фатална 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 със симвастатин, незабавно прекратете лечението. Ако не бъде открита друга етиология, не започвайте отново лечението със симвастатин.

Лекарството трябва да се използва внимателно при пациенти, които употребяват значителни количества алкохол.

Както и при други липидопонижаващи продукти, се съобщава за умерени (< 3 пъти ГГН) покачвания на серумните трансминази след терапия със симвастатин. Тези промени настъпват скоро след началото на терапията със симвастатин, често са преходни, не са придружени от други симптоми и не налагат прекъсване 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 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 мониторираны клинично и биохимично съгласно националните препоръки.

Интерстициално белодробно заболяване

Има съобщения за интерстициално белодробно заболяване при употреба на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея,



непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, треска). При подозрение за интерстициално белодробно заболяване, терапията със статин трябва да се спре.

Миастения гравис/Очна 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 симвастатин трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Педиатрична популация

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 поне една година след първата им менструация. Пациентите, лекувани със симвастатин са имали профил на безопасност подобен на този при пациентите лекувани с плацебо. Дози по-високи от 40 mg не са били изследвани при тази популация. В това ограничено, контролирано проучване не е установен забележим ефект върху растежа или сексуалното узряване на младежите или девойките или какъвто и да било ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.2; 4.8 и 5.1) По време на лечението със симвастатин, на девойките трябва да бъдат предложени подходящи методи за контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6), Ефикасността и безопасността не са били изследвани при пациенти на възраст < 18 години за период на лечение с продължителност > 48 седмици и не е известен дългосрочния ефект върху физическото, интелектуално и сексуално развитие. Симвастатин не е бил проучван при пациенти под 10 годишна възраст, както и при деца преди пубертета и момичета, които не са имали менструация.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен 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 потенциални взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Лекарствени или растителни продукти, които инхибират метаболитните пътища на определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортери (напр. OATP1B), могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинова киселина и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Консултирайте се с информацията за предписване на всички едновременно приемани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия със симвастатин и/или потенциала за промени на ензима или транспортера, и за възможно коригиране на дозата или схемата на прилагане.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидо - понижаващи лекарствени продукти, които могат да предизвикат миопатия при самостоятелното им приложение.

Рискът от миопатия, вкл. рабдомиолиза нараства по време на едновременното приложение с (фибрати). В допълнение съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което доведе до увеличаване на плазмените нива на симвастатин (вж. по-долу Фармакокинетични взаимодействия и т.4.2. и т.4.4).

Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно няма доказателства за появата на миопатия превишава сумата от индивидуалните рискове при приложение на всеки от лекарствените продукти самостоятелно.

Редки случаи на миопатия /рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на



симвастатин и липидо-понижаващи дози (≥ 1 g/дневно) ниацин (вижте точка 4.4).

Съответни фармакокинетични данни и данни за лекарствената безопасност не са налични за другите фибрати.

Фармакокинетични взаимодействия

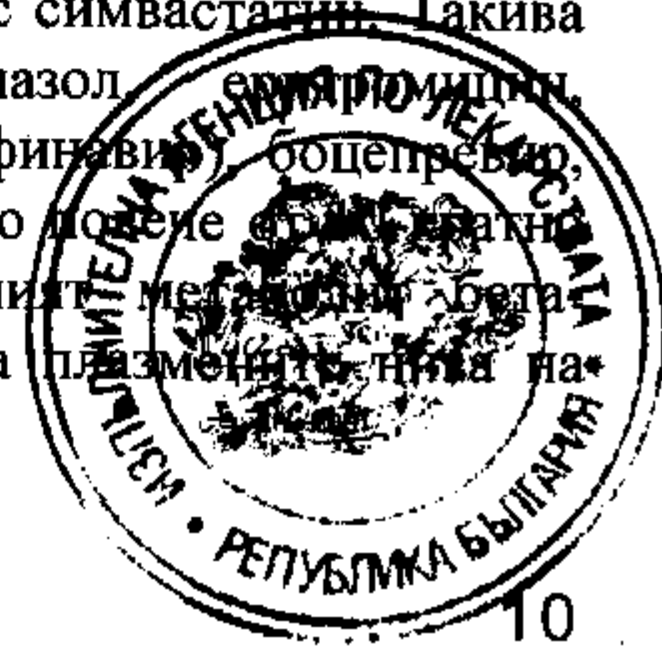
Ефект на други лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия, свързани с висок риск от миопатия /рабдомиолиза

Лекарствени продукти	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на цитохром P450 3A4, например итраконазол кетоназол позаконазол вориконазол еритромицин klarитромицин телитромицин HIV-протеазни инхибитори, боцепревир Телапревир Нефазодон Циклоспорин Даназол Гемфиброзил	Противопоказана е едновременното им приложение със симвастатин
Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg/дневно
Фузидова киселина	Не се препоръчва едновременното приложение със симвастатин
ниацин(никотинова киселина) (> 1 g дневно)	Не се препоръчва със симвастатин при азиатци
Амиодарон Амлодипин Верапамил Дилтиазем Елбасвир Гразопревир	дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/дневно
Ломитапид	Да не се превишава дозата от 40 mg симвастатин дневно 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 гейпфрут	Трябва да се избягва сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин

Взаимодействия включващи инхибитори на CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Силните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата по време на терапията със симвастатин. Такива инхибитори са: итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, klarитромицин, телитромицин HIV-протеазни инхибитори (например нелфинавир, боцепревир, телапревир, нефазодон). Едновременното прилагане на итраконазол води до до 10-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина (активният метаболит бета-хидроксикиселина). Телитромицин предизвиква 11-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина.



Комбинирането с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказано, както и с гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.3). В случаите, когато лечението с мощни инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) не може да се избегне» терапията със симвастатин трябва да се прекрати по време на терапевтичния курс (и да се обмисли употребата на алтернативен статин). Трябва да се подхожда внимателно и при комбинирането на симвастатин с други, по-слаби инхибитори на CYP3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.4).

Флуконазол

Редки случаи на рабдомиолиза, свързани с едновременното приложение на симвастатин и флуконазол са докладвани (вижте точка 4.4).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на циклоспорин особено с високи дози на симвастатин (вж. т.4.3. и т.4.4.). Поради това дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти получаващи съпътстваща терапия с циклоспорин.

Въпреки, че механизмът не е напълно ясен, циклоспорин повишава AUC на симвастатиновата киселина вероятно чрез инхибиране на CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на даназол с високи дози на симвастатин (вж. т.4.3. и т.4.4.).

Гемфиброзил

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина 1,9 пъти, вероятно поради инхибиране на пътя на глюкорониране (вж. т.4.3. и т.4.4.). Едновременното приложение на симвастатин и гемфиброзил и/или OATP1B1 е противопоказано.

Фузидова киселина:

При пациенти, приемащи едновременно фузидова киселина и статини може да има повишен риск от миопатия/рабдомиолиза. Едновременното им приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации и на двата продукта. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е неизвестен. Има доклади за рабдомиолиза (включително и редки фатално събития) при пациенти, прилагали тази комбинация. Ако лечението с фузидова киселина се счита за крайно необходимо, лечението със симвастатин трябва да бъде прекъснато, докато свърши лечението с фузидова киселина (вижте точка 4.4).

Амиодарон

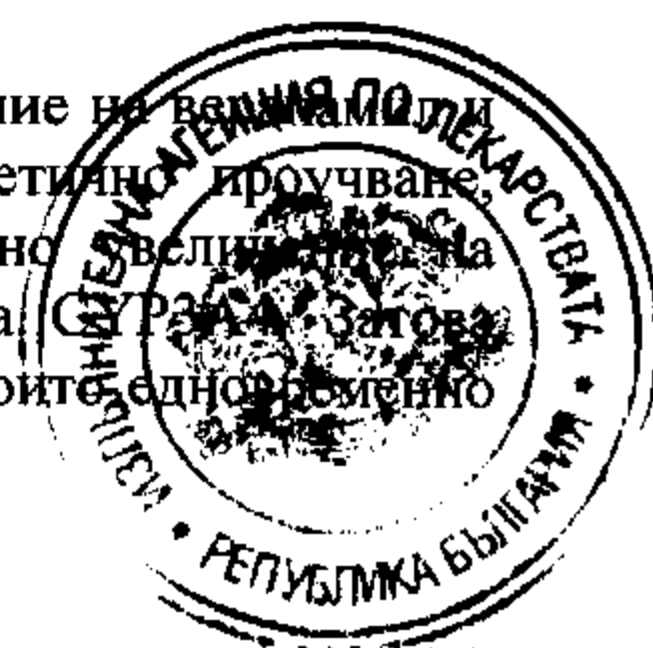
Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на амиодарон. При клинично проучване, миопатия е била докладвана при 6% от пациентите приемали симвастатин 80 mg и амиодарон.

Поради това, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/дневно при пациенти получаващи съпътстващо лечение с амиодарон.

Блокери на калциевите канали

Верапамил

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на верапамил и симвастатин в дози 40 mg и 80 mg (вижте точка 4.4). При фармакокинетично проучване, едновременното приемане на симвастатин и верапамил води до 2,3кратно увеличаване на експозицията на симвастатинова киселина, вероятно поради инхибиране на CYP3A4. Затова дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, които едновременно приемат верапамил.



Дилтиазем

Анализ на наличните клинични изследвания сочи 1% инциденти при пациенти приемали симвастатин 80 mg и дилтиазем. Рискът от миопатия при пациенти приемащи симвастатин 40 mg не е бил увеличен при едновременно прилагане на дилтиазем (вж. т.4.4.).

При проведено фармакокинетично изследване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно увеличаване на плазмените нива на симвастатинова киселина вероятно чрез инхибиране на CYP3A4. Поради това, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/дневно при пациенти получаващи съпътстващо лечение с дилтиазем, освен, ако очакваната клинична полза превишава увеличавания риск от миопатия и рабдомиолиза.

Амлодипин

При пациенти на лечение с амлодипин, лекувани едновременно със симвастатин има по-голям риск от развитие на миопатия. Във фармакокинетично проучване, едновременното лечение с амлодипин увеличава с 1,6 пъти експозицията на симвастатинова киселина. Поради това, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/дневно при пациенти получаващи съпътстващо лечение с амлодипин (вижте точка 4.4).

Ломитапид

При едновременно приложение на ломитапид със симвастатин, рискът от миопатия и рабдомиолиза може да се повиши (вж. 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 CYP3 A4

Пациентите, приемащи едновременно със симвастатин други лекарствени продукти, определяни като умерено мощни инхибитори на CYP3A4, особено ако са на висока доза симвастатин, може да са с повишен риск от миопатия (вж. точка 4.4).

Инхибитори на транспортния протеин OATP1B1

Симвастатиновата киселина е субстрат на транспортния протеин OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на транспортния протеин OATP1B1, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на симвастатинова киселина и повишен риск от миопатия (вж. 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 grazoprevir може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ниацин (никотинова киселина)

Рядко са съобщавани случаи на миопатия/рабдомиолиза, свързани с едновременното приложение на симвастатин с липидомодифициращи дози 1 g дневно) на ниацин (никотинова киселина). В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на еднократна доза от 2 g никотинова киселина с удължено освобождаване със симвастатин 20 mg е довело до умерено увеличение на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина и в $C_{ж}$ на плазмените концентрации на симвастатинова киселина.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин води до 7-кратно повишение на експозицията към симвастатинова киселина. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и приемът на симвастатин вечер също са предизвикали 1,9-кратно увеличение. Трябва да се избягва приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин.



Колхицин

При пациенти с бъбречно увреждане, приемащи едновременно колхицин и симвастатин, има съобщения за миопатия и рабдомиолиза. При пациенти, приемащи тази комбинация, се препоръчва стриктно клинично проследяване.

Даптомицин

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

Рифампицин

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4, ефикасността на симвастатин може да се загуби при пациенти на продължително лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза). Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на симвастатинова киселина е понижена с 93 % при едновременното приложение на рифампицин.

Ефекти на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Симвастатин няма инхибиращ ефект върху цитохром P450 3A4. Ето защо не се очаква симвастатин да повлиява плазмената концентрация на лекарства, метаболизиращи се чрез цитохром P450 3A4.

Перорални антикоагуланти

В две клинични проучвания, едното при здрави доброволци, а другото при пациенти с хиперхолестеролемия, приложението на симвастатин 20-40 mg дневно е потенцирало в умерена степен ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, оценено посредством международното нормализирано отношение (INR), е нараснало спрямо изходното от 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 съответно в групата на доброволците и групата на пациентите. В много редки случаи са били докладвани повишени стойности на INR. При пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди да се започне приема на симвастатин и достатъчно често след това в началото на лечението, за да е сигурно, че няма значителни промени в протромбиновото време. След стабилизиране на протромбиновото време, интервалите за проследяване на протромбиновото време могат да бъдат обичайните, които се препоръчват при пациенти на лечение с кумаринови антикоагуланти. Същата процедура се повтаря, в случай че дозата на симвастатин се промени или лечението бъде прекратено. Лечението със симвастатин не се асоциира с кървене или с промени в протромбиновото време при пациентите, които не взимат антикоагуланти.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

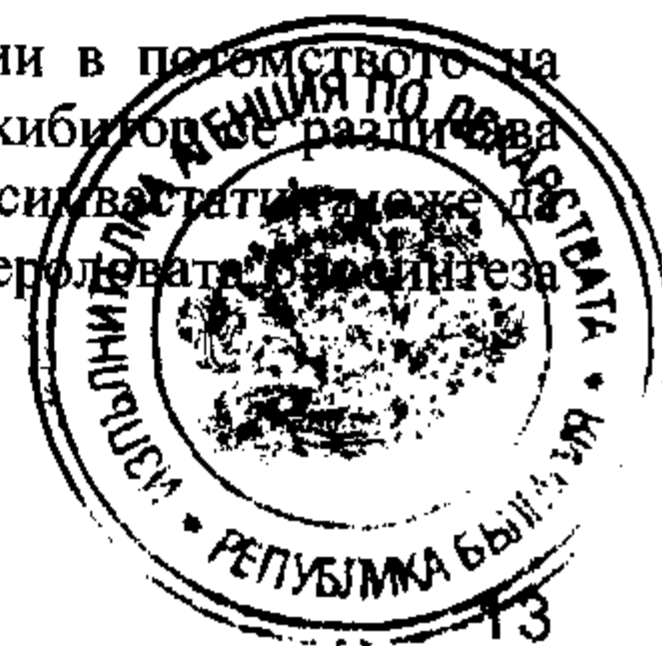
Симвастатин е противопоказан по време на бременност (вж т.4.3.).

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма данни за проведени контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени.

Има редки съобщения за вродени аномалии последвали вътрематочно увеличаване на плазмените нива на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. При направен анализ на приблизително 200 бременни жени изложени по време на първия триместър от бременността на симвастатин или друг сходен HMG-CoA-редуктазен инхибитор разпространението на вродени аномалии са били сравними на тези срещани се в общата популация.

Броят на проследените бременности е бил статистически значим, за да се изключат 2,5 пъти или по-голямо нарастване на вродени аномалии над фоновото разпространение.

Все пак, няма доказателства, че разпространението на вродените аномалии в потомството на пациенти приемали симвастатин или друг сходен HMG-CoA-редуктазен инхибитор се различава от това наблюдавано при нормалната популация. Лечението на майката със симвастатин може да доведе до редуциране на нивата на мевалонат, който е прекурсор на холестерола, синтезиран при зародиша.



Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на лечението с понижаващи липидите лекарствени продукти по време на бременност има малко влияние върху дълговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тази причина симвастатин не трябва да се използва при жени, които са бременни или планират да забременеят или подозират бременност. Лечението със симвастатин трябва да се преустанови по време на бременността или докато се потвърди, че жената не е бременна (вж. т.4.3 и т.5.3.).

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в майчиното мляко и поради потенциалния риск от тежки нежелани лекарствени реакции върху децата, жените приемащи симвастатин не трябва да кърмят своите деца (вж. т.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 (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин няма или има незначително влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Все пак при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че при постмаркетинговите наблюдения при лечение със симвастатин в редки случаи е съобщавано за замаяност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, които са били докладвани по време на клинични изпитвания и /или постмаркетингови наблюдения, са категоризирани на базата на оценка на тяхната степен на разпространение при големи, дългосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания включващи HPS (Heart protection study) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с 20,536 и 4,444 пациенти (вж. т.5.1). При HPS са били регистрирани само сериозни нежелани лекарствени реакции, като миалгия, повишени нива на серумните трансаминази и креатинкиназата. За 4S всички нежелани лекарствени реакции изброени по-долу са били записвани. Ако при тези изследвания степента на разпространение при симвастатин е по-малка или подобна на плацебо и са били налице подобни сравнително причинно свързани спонтанни съобщения, тези странични реакции се категоризират като „редки“.

При HPS (вж. т.5.1.) включващо 20,536 пациенти лекувани с 40 mg/дневно симвастатин (n=10,269) или плацебо (n=10,267) профилите на безопасност са сравними между пациенти лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти лекувани с плацебо в продължение на 5 годишното изследване. Процентите на преустановяване на лечението в резултат на странични ефекти са сравними (4,8% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg сравнени с 5,1 % пациенти лекувани с плацебо). Разпространението на миопатията е било < 0,1% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg. Увеличените трансаминази (>3 ULN потвърдени с повторен тест) се срещат при 0,21% (n=21) от пациентите лекувани със симвастатин 40 mg сравнени с 0,09% (n=9) при пациенти лекувани с плацебо.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана както следва: Много чести (>1/10); Чести (\geq 1/100, <1/10); Нечести (\geq 1/1000, <1/100); Редки (\geq 1/10000, <1/1000); Много редки, (<1/10000); вкл. изолирани случаи

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилаксия

Психични нарушения



Много редки: безсъние
С неизвестна честота: депресия

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие; парестезия; замаяност; периферна невропатия

Много редки: нарушения на паметта

С неизвестна честота: миастения гравис

Стомашно-чревни нарушения

Редки: констипация; коремна болка; метеоризъм, гадене; диария; гадене; повръщане; панкреатити

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит/жълтеница

Много редки: фатална и нефатална чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив; пруритус; алоpecia

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миопатия *(включително и миозит); рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност (вж. т.4.4.); миалгия; мускулни крампи

*В клинични проучвания миопатия се появява често при пациенти, лекувани със симвастатин 80 mg/дневно, в сравнение с пациенти лекувани с 20 mg/дневно (1,0% vs. 0,02%)(вижте т.4.4. и 4.5).

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

**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: персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират, въпреки прекратяването на лечението със статин; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия без значимо възпаление; подобрене с имunosупресивни средства (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Астения

Предполагам синдром на свръхчувствителност е бил докладван рядко и включва някои от следните признаци: ангиоедем; лупус - подобен синдром, полимиалгия ревматика, дерматомиозит, васкулит; тромбоцитопения, еозинофилия, увеличен повишени нива на С-реактивен протеин, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея, физическо неразположение.

Изследвания

Редки: увеличени серумни трансминази (аланин аминотрансфераза; аспартат аминотрансфераза; гама-глутамил транспептидаза) (вж. т. 4.4. Чернодробни ефекти); увеличена алкална фосфатаза; увеличение в серумните нива на креатинкиназата (вж. т. 4.4.);

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

Постмаркетингов опит

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени при постмаркетингова употреба на симвастатин или по време на клинични проучвания, или при постмаркетингова употреба на съставка.



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 обратими при прекъсване на лечението със статин, с различно време на поява на симптомите (1 ден до години) и отзвучаване на симптомите (медиана 3 седмици).

Нарушения на очите:

Редки: замъглено зрение, нарушено зрение

С неизвестна честота: очна миастения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: лихеноидни лекарствени ерупции

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

много редки: мускулна руптура

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

много редки: гинекомастия

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

Нарушения на съня, включително кошмари

Сексуална дисфункция

Захарен диабет: Честотата ще 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, включващо деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация) от 10 до 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n= 175), профилът на безопасност и поносимост на групата лекувана със симвастатин е бил подобен на този при групата лекувана с плацебо. В дългосрочен план ефектът върху физическото, интелектуално и сексуално развитие не е известен. В момента няма достатъчно налични данни след една година на лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Има докладвани няколко случая на предозиране; максималната приета доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Не е налично специфично лечение в случай на предозиране. В такъв случай се прилагат симптоматични и поддържащи мерки, които трябва да бъдат адаптирани към състоянието на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG CoA редуктазни инхибитори.



ATC-Code: C10AA01

Механизъм на действие

След перорален прием, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната активна форма - бета-хидрокси киселина, която притежава силна активност при инхибиране на HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3 метил глутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG CoA в мевалонат, ранен и скоростолимитиращ стадий в биосинтезата на холестерол.

Симвастатин понижава нормалните и повишени LDL-C концентрации. LDL се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира основно от LDL рецептор притежаващ висок афинитет. Механизмът на LDL понижаващия ефект на симвастатин може да включва както намаление на VLDL - холестероловата (VLDL-C) концентрация така и индукция на LDL рецептора, водещо до понижено производство и повишен катаболизъм на LDL-C.

Аполипопротеин В също понижава значително своите стойности по време на лечението със симвастатин. В добавка симвастатин умерено увеличава HDL-C и понижава плазмените TG. В резултат на тези промени съотношенията на общия холестерол към HDL-C и LDL към HDL-C са понижени.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност и безопасност

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

По време на Heart protection study (HPS), ефектите на терапията със симвастатин са били оценени при 20,356 пациенти (на възраст от 40 до 80 години), с или без хиперлипидемия с коронарно сърдечно заболяване, друго оклузивно артериално заболяване или захарен диабет. При това изследване 10,269 пациенти са били лекувани със симвастатин 40 mg/дневно и 10,267 са приемали плацебо при средна продължителност 5 години.

На базовата линия 6,793 пациенти (33%) имат LDL-C нива под 116 mg/dL; 5,063 пациенти (25%) имат нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL и 8,680 пациенти (42%) имат нива по-високи от 135 mg/dL. Лечението със симвастатин 40 mg/дневно сравнено с плацебо значително понижава риска от обща смъртност (1328 [12,9%] за пациенти лекувани със симвастатин срещу 1507 [14,7%] за пациенти приемали плацебо; $p=0.0003$), води до 18% понижаване при коронарната смъртност (587 [5,7%] срещу 707 [6,9%]; $p=0.0005$; понижаване на абсолютния риск с 1,2%). Понижаването на некардиоваскуларната смъртност не достига статистическа значимост. Симвастатин понижава също риска от поява на големи коронарни инциденти (ИБС смъртност и нефатален миокарден инфаркт) с 27% ($p<0,0001$).

Освен това симвастатин намалява риска от коронарни реваascularизационни процедури (аортно-коронарен артериален байпас или перкутантна транслуменална коронарна ангиопластика) и периферни и други не - реваascularизационни процедури с 30% ($p < 0.0001$) и 16% ($p= 0.006$), респективно. Симвастатин понижава риска от инсулт с 25% ($p= 0,0001$), обясняващо 30% понижение в честотата на исхемичния инсулт ($p<0,0001$).

В добавка при подгрупата на пациенти страдащи от захарен диабет, симвастатин понижава риска от развитие на макроваскуларни усложнения, вкл. периферни реваascularизационни процедури (хирургия или ангиопластика), ампутация на долните крайници, или язви на краката с 21% ($p= 0.0293$).

Пропорционалното намаляване на честотата на инцидентите е подобна при всяка изследвана подгрупа пациенти, вкл. тези без коронарно заболяване но страдащи от цереброваскуларно или периферно артериално заболяване, мъже и жени на възраст под и над 70 години, независимо от това дали при включването в изследването са страдали или не са страдали от хипертония и забележимо при тези пациенти със стойности на LDL холестерол под 3,0 mmol/l при включване в изследването.

В клинично проучване Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът от лечението със симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациента с КСЗ и изходен общ холестерол 212 до 309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/l). При това мултицентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване пациенти с ИБС или доказан клинично предшествващ миокарден инфаркт са били лекувани с диета, стандартно лечение и лечение със симвастатин 20-



40 mg/дневно (n=2221) или плацебо (n=2223) със средна продължителност на лечението 5,4 години.

Симвастатин е понижил риска от смърт с 30% (намаляване на абсолютния риск с 3,3%). Рискът от КСЗ е бил понижен с 42% (намаляване на абсолютния риск с 3,5%). Симвастатин понижава също и риска от поява на големи коронарни инциденти (смърт от КСЗ плюс клинично доказан и нефатален миокарден инфаркт) с 34%.

Освен това симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални цереброваскуларни инциденти (инсулт и преходни исхемични атаки) с 28%. Не е налице статистическа значима разлика при групите по отношение на не-кардиоваскуларната смъртност.

Проучването на ефективността от допълнително понижаване на холестерола и хомоцистеина (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH) оценява ефекта на лечението със симвастатин 80 mg спрямо 20 mg (медиана на проследяването 6,7 години) върху големи съдови събития (MVE; дефинирани като ИБС, нефатален инфаркт на миокарда (МИ), коронарна реваскуларизационна процедура, нефатален и фатален мозъчен инсулт или периферна реваскуларизационна процедура) при 12 064 пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда. Няма значима разлика в честотата на MVE между двете групи; симвастатин 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) спрямо симвастатин 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); относителен риск 0,94, 95 % доверителен интервал: 0,88 до 1,01. Абсолютната разлика в LDL-холестерола между двете групи по време на курса на проучването е $0,35 \pm 0,01$ mmol/l.

Профилът на безопасност е сходен в двете групи на лечение с изключение на честотата на миопатия, която е приблизително 1,0 % при пациенти на лечение със симвастатин 80 mg спрямо 0,02 % при пациенти на лечение със симвастатин 20 mg. Приблизително половината от тези случаи на миопатия се срещат по време на първата година от лечението. Честотата на миопатия през всяка следваща година на лечението е приблизително 0,1 %.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

При изследвания сравняващи ефикасността и безопасността на симвастатин 10,20,40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия средното понижаване на LDL-C е било 30, 38, 41 и 47%, респективно. При изследвания на пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия със симвастатин 40 и 80 mg, средното понижаване на триглицеридите е било съответно 28 и 33% (плацебо 2%), а средното нарастване на HDL-C е било съответно 13 и 16% (плацебо 3%).

Педиатрична популация

В едно 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 рандомизирани да получават симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се изисква LDL-C между 160 и 400 mg/dl на изходното ниво и поне един родител с ниво на LDL-C > 189 mg/dl.

Дозировката на симвастатин (веднъж дневно, вечер) е 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици, и 40 mg след това. В разширението от 24 седмици, 144 пациенти са предпочели да продължат терапията и са получавали 40 mg симвастатин или плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който бързо се хидролизира *in vivo* до бета-хидрокси киселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA-редуктаза. Хидролизата протича главно в черния дроб; скоростта на хидролиза в човешката плазма е много ниска.

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира добре и претърпява екстензивен *first-pass* метаболизъм. Метаболизмът в черния дроб зависи от чернодробния кръвен ток. Черният дроб е първото място на действие на активната форма. Бионаличността на бета - хидрокси киселината в първото кръвообращение след перорален прием на симвастатин е по-малко от 5% от първото кръвообращение. Максималната плазмена концентрация на активния инхибитор се достига приблизително 4-2 часа след прилагането. Едновременното приемане на храна не повлиява абсорбцията.



Фармакокинетиката на еднократно и многократно дозиране на симвастатин показва, че няма акумулиране на лекарствения продукт явяващо се след многократно дозиране.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на симвастатин и неговия активен метаболит е над 95%.

Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. т.4.3. и т.4.5.). Главните метаболити на симвастатин в човешката плазма са симвастатин бета-хидроксикиселина и четири други по-малко активни метаболити. След перорален прием на радиоактивен симвастатин 13% се екскретират в урината и 60% във фекалиите за 96 часа след прилагането. Радиоактивните съединения, открити във фекалиите се състоят главно от жлъчно екскретирани метаболити и непроменен лекарствен продукт, както и от неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно прилагане на бета - хидроксикиселиния метаболит, неговото време на полуживот е приблизително 1,9 часа. Само около 0,3% от приложената интравенозно доза се екскретира с урината под формата на инхибитори.

Симвастатиновата киселина се поема активно в хепатоцитите чрез OATP1B1 транспортера.

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP.

Специални популации SLCO1B1 полиморфизъм

Носители на SLCO1B1 ген C.521T > C алел имат по-ниска OATP1B1 активност. Средната експозиция (AUC) на главния активен метаболит симвастатиновата киселина е 120 % в хетерозиготни носители (CT) на алел C и 221% в хомозиготни (CC) носители в сравнение с тази на пациенти, които имат най-често срещания генотип (TT). Алелът C има честота от 18 % сред населението на Европа. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на симвастатинова киселина, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни от конвенционални проучвания върху животни относно фармакодинамика, дългосрочна токсичност, генотоксичност, карциногенност сочат, че няма други рискове за пациента, които трябва да се очакват и вземат предвид фармакологичния механизъм.

Приложен в максимално допустими дози при плъхове и зайци симвастатин не е предизвикал малформации на зародиша и не е имал ефект върху фертилността, репродуктивната функция или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза, микрокристална целулоза, прежелатинизирано царевично нишесте, бутилхидроксианизол, магнезиев стеарат, талк.

Обвивка на таблетката

Хидроксипропилцелулоза, хипромелоза, титанов диоксид (E171) .

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания



6.5. Данни за опаковката

Алуминиев блистер от ПВХ / ПЕ / ПВДХ / алуминий
Симвастатин AL 10/ 20/40
Оригинални опаковки с 30 и 50 филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания. Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALIUD® PHARMA GmbH

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Германия

Tel. 0049-7333-96510

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Симвастатин AL 10: 20040689

Симвастатин AL 20: 20040690

Симвастатин AL 40: 20040691

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

Дата на първо разрешаване: 22.12.2004

Дата на последно подновяване: 25.02.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

