

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Код на продукта	20070231/33/37
Разрешение №	62701-3, 12-06-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симвастатин Акорд 10 mg филмирани таблетки
Simvastatin Accord 10 mg film-coated tablets

Симвастатин Акорд 20 mg филмирани таблетки
Simvastatin Accord 20 mg film-coated tablets

Симвастатин Акорд 40 mg филмирани таблетки
Simvastatin Accord 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 10 mg симвастатин.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 70 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 20 mg симвастатин.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 140 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка от 40 mg съдържа 40 mg симвастатин.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 40 mg съдържа 280 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Симвастатин Акорд 10 mg филмирани таблетки:

Светлорозови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "CS" от едната страна и гладки от другата страна.

Симвастатин Акорд 20 mg филмирани таблетки:

Светлорозови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "CT" от едната страна и гладки от другата страна.

Симвастатин Акорд 40 mg филмирани таблетки:

Розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "CU" от едната страна и гладки от другата страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато лечението с диета и други нефармакологични средства (напр. упражнения, намаляване на телесното тегло) не са показали ефективност.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ), като допълнение към диетата и друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL-афереза) или в случай че такива терапевтични мерки са неподходящи.

Профилактика на сърдечносъдови заболявания

За намаляване на заболяемостта и смъртността от сърдечносъдови заболявания при пациенти с изразени атеросклеротични заболявания на сърдечносъдовата система или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнително лечение за корекция на странични рискови фактори и други кардиопротективни лечения (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовият интервал е между 5-80 mg симвастатин дневно, приемани перорално като еднократна доза вечер. Ако е необходима корекция на дозата, тя трябва да се прави на интервали не по-малки от 4 седмици, до максималната доза 80 mg дневно, приемана като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечносъдови усложнения, при които не са постигнали прицелните нива на холестерола при по-ниски дози и когато се очаква ползите да превишават потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.1)

Хиперхолестеролемия

Пациентът следва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължи по време на лечението със Симвастатин Акорд. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер. Пациенти, които се нуждаят от сериозно понижаване на LDL-C (повече от 45%), могат да започнат с начален прием 20-40-mg/ дневно, приемани като еднократна доза вечер. Ако е необходимо адаптиране на дозата, то трябва да се провежда, както е описано по-горе.

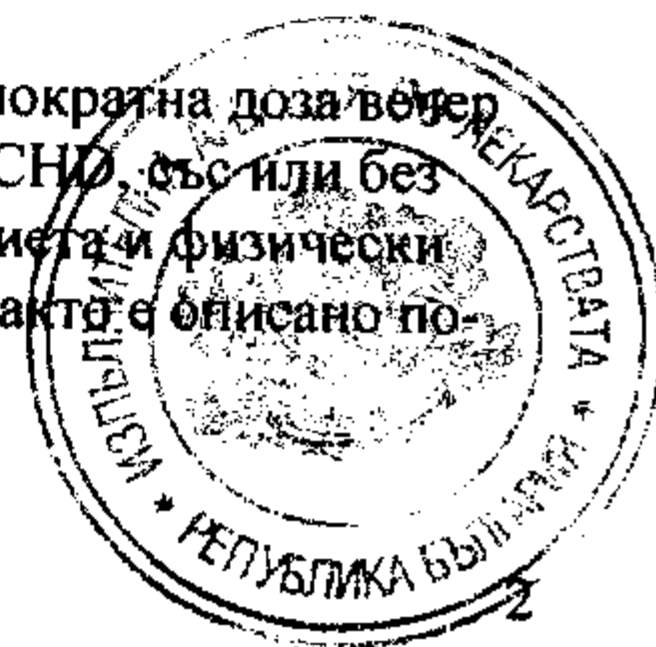
Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване, препоръчваната начална доза е 40 mg дневно вечер. При такива пациенти, Симвастатин Акорд трябва да се използва като допълнение към друга липидопонижаваща терапия (като LDL-афереза) или в случай, че такова лечение не е налично.

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

Профилактика на сърдечносъдови заболявания

Обичайната доза Симвастатин Акорд е 20 до 40 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер при пациенти с голям риск за развиване на коронарни сърдечни заболявания (СНД, със или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия трябва да започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако е необходимо титриране на дозата, то трябва да се проведе както е описано по-горе.



Комбинирана терапия

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

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

Бъбречно нарушение

Не се налага промяна на дозата при пациенти с умерено бъбречно нарушение.

При пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс < 30 ml/min), дози над 10 mg/дневно трябва да се обмислят внимателно и да се прилагат с повишено внимание, ако се прецени за необходимо.

Старческа възраст

Не се налага титриране на дозата.

Педиатрична популация

При деца и юноши (момчета в стадий II по Tanner и по-големи и момичета поне една година след първия менструален цикъл, 10-17 годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно, вечер. Децата и юношите трябва да бъдат подложени на стандартна понижаваща холестерола диета, преди началото на лечението със симвастатин. Тази диета трябва да продължи по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителната доза варира между 10-40 mg/дневно. Максималната препоръчителна доза е 40 mg/дневно. Дозите трябва да се определят индивидуално според целта на терапията, съгласно препоръките за педиатрично лечение (вж. точки 4.4 и 5.1). Адаптиране на дозата трябва да се извършва през интервали от 4 седмици или повече.

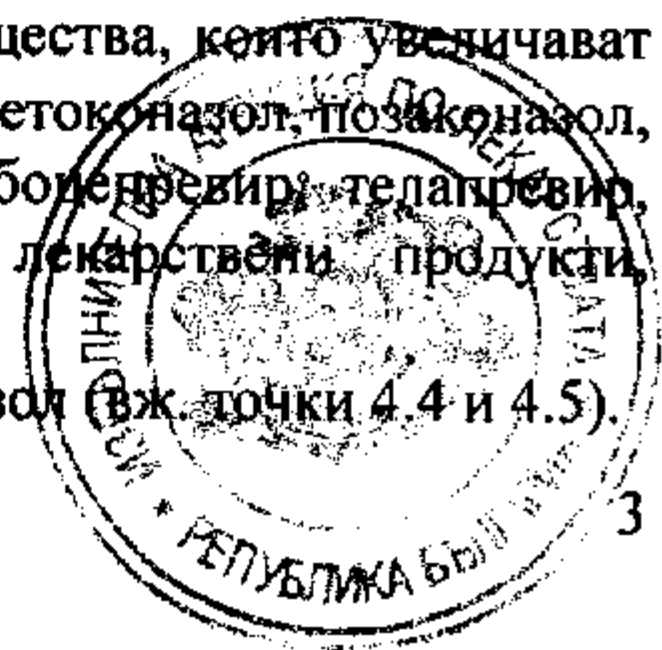
Опитът със симвастатин при деца, които не са навлезли в пубертета, е ограничен.

Начин на приложение

Симвастатин е предназначен за перорално приложение. Може да се прилага като еднократна доза вечер.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиране на повишени нива на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (вещества, които увеличават AUC приблизително петократно или повече) (напр. итраконазол, кетоназол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), бопревир, телатревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение с гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5).



- Едновременно приложение на ломитапид със симвастатин в дози на > 40 mg при пациенти с ХоФХ (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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 Акорд трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Миопатия/Рабдомиолиза

Подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, в редки случаи симвастатин може да предизвика развитие на миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване нивото на креатин киназата (СК) повече от десет пъти над горната граница на нормалните стойности (ULN). Понякога миопатията протича под формата на рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, развиваща се вторично в следствие на миоглобинурия и в много редки случаи може да е фатална за пациента. Рискът от миопатия се повишава от високите нива на HMG-CoA редуктазни инхибитори в плазмата (т.е. повишени плазмени нива на симвастатин и на симвастатинова киселина), което може да се дължи отчасти на взаимодействия лекарства, които повлияват метаболизма на симвастатин и/или транспортерните механизми (вж. точка 4.5).

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. При проведени клинични проучвания, 41 413 пациенти са били лекувани със симвастатин, от които 24 747 (приблизително 60%) са били включени в проучвания със среден период на проследяване от поне 4 години, честотата на миопатия е приблизително 0,03%, 0,08% и 0,61% съответно при дози от 20, 40 и 80 mg/дневно. В тези проучвания, пациентите са били внимателно мониториран и някои лекарствени продукти, които биха предизвикали взаимодействия са били изключени.

При клинично изпитване, в което пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, са били лекувани със симвастатин 80 mg/ден (среден период на проследяване от 6,7 години), честотата на миопатия е била приблизително 1,0% в сравнение с 0,02% за пациенти, приемали 20 mg/дневно. Около половината от тези случаи на миопатия са се случили през първата година на лечението. Честотата на миопатия за всяка следваща година от лечението е било приблизително 0,1% (вж. точки 4.8 и 5.1).

Рискът от миопатия е по-голям при пациенти, приемащи симвастатин 80 mg в сравнение с терапии с други статини с подобна ефикасност при понижаване на LDL-C. Поради това, дозата от 80 mg симвастатин, трябва да се използва при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечносъдови усложнения, които не са постигнали терапевтичната ефикасност с по-ниските дози и когато ползите надвишават потенциалните рискове. При пациенти, приемащи симвастатин 80 mg, за които е нужен взаимодействащ агент, трябва да се прилага по-ниска доза симвастатин или алтернативен статин, който има по-малък потенциал за лекарствени взаимодействия (вж. по-долу „Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия“ и точки 4.2, 4.3 и 4.5).

В клинично изпитване, при което пациенти с висок риск от сърдечносъдово заболяване са лекувани със симвастатин 40 mg/ден (среден период на проследяването 3,9 години), честотата на миопатия е била приблизително 0,05 % при некитайци (n=7 367), в сравнение 0,24 % при китайци (n=5468). Тъй като в това клинично изпитване от азиатското население са оценени само китайци, при предписване на симвастатин на пациенти от Азия трябва да се подхожда с повишено внимание и да се употребява най-ниската необходима доза.

Понижена функция на транспортните протеини



Понижената функция на чернодробните транспортни протеини OATP може да увеличи системната експозиция към симвастатинова киселина и да повиши риска от миопатия и рабдомиолиза. Понижената функция може да се появи в резултат на инхибиране от взаимодействащи лекарства (напр. циклоспорин) или при пациенти, които са носители на генотипа SLCO1B1 c.521T> C.

Пациентите, носители на генен алел SLCO1B1 (c.521T> C) с кодиране за по-слабо активен OATP1B1 протеин, имат повишена системна експозиция на симвастатинова киселина и повишен риск от миопатия. Рискът от миопатия, свързана с висока доза (80 mg) симвастатин, е като цяло, без генетични изследвания, около 1%. Въз основа на резултатите от изпитването SEARCH, хомозиготни носители на С алел (наричани също CC), лекувани с 80 mg, имат 15% риск от развитие на миопатия в рамките на една година, докато рискът при хетерозиготни носители на С алела (CT) е 1,5%. Съответният риск е 0,3% при пациенти, които имат най-често срещания генотип (TT) (вж. точка 5.2). Определянето на генотипа за присъствието на алела С трябва да се счита като част от оценката на съотношението полза/риск, където е възможно, преди предписването на симвастатин на отделните пациенти и трябва да се избягват високи дози при открити носители на CC генотип. Въпреки това, липсата на този ген при определяне на генотипа не изключва развитието на миопатия.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при наличие на други възможни причини за повишаването ѝ, тъй като това би довело до затруднена интерпретация на резултатите. Ако нивата на СК са значително по-високи от нормалните стойности (> 5 над ULN), трябва да се проведе повторно изпитване в рамките на 5 до 7 дни за потвърждаване на резултатите.

Преди започване на лечението

Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин, или такива при които дозата на симвастатин е увеличена, трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.

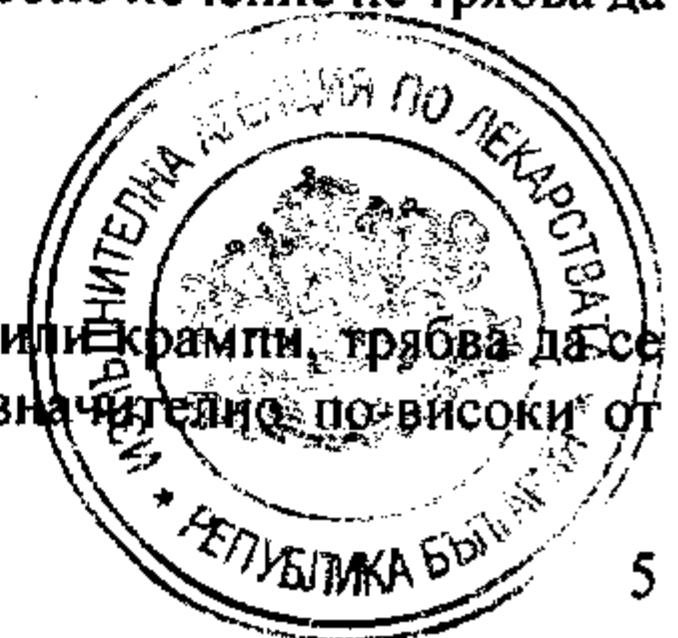
При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза трябва да се обърне особено внимание. За да се определи изходна референтна стойност, нивата на СК трябва да се изследват преди започване на лечението във всяка от следните ситуации:

- Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години);
- Пациенти от женски пол;
- Бъбречно увреждане;
- Неконтролиран хипотиреонизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- Предходни прояви на мускулна токсичност от лечение със статини или фибрати;
- Злоупотреба с алкохол.

В такива ситуации трябва да се обсъди риска, свързан с провеждане на лечение спрямо възможните ползи за пациента, като се препоръчва клинично мониториране. Ако пациентът има анамнеза за мускулно заболяване по време на прием на фибрат или статин, лечение с друг представител от същия клас лекарствени продукти трябва да бъде назначавано с особено внимание. Ако нивата на СК са значително по-високи от нормалните стойности (> 5 над ULN), подобно лечение не трябва да бъде започвано.

По време на лечението

Ако по време на лечение със статини се появи мускулна болка, слабост или крампи, трябва да се изследват нивата на СК на пациента. Ако се установи, че нивата са значително по-високи от



нормалните (> 5 над ULN), при отсъствие на физическо натоварване, лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са силни и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на СК да са под $5 \times \text{ULN}$, трябва да се помисли за преустановяване на лечението. Ако има съмнения за миопатия поради други причини, лечението трябва да бъде прекратено.

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 (вж. точка 4.8).

Ако симптомите изчезнат и нивата на СК се възстановят, може да се обмисли подновяване на лечението със статина или започване на лечение с алтернативен статин с най-ниска доза и непрекъснат мониторинг.

По-висока честота на миопатия е наблюдавана при пациенти, титрирани с доза до 80 mg (вж. точка 5.1). Периодичните измервания на СК се препоръчват, тъй като може да са полезни при определяне на субклиничните случаи на миопатия. Въпреки това не е сигурно, че такова мониториране ще предотврати миопатията.

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

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

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава значително при едновременното приложение на симвастатин с мощни инхибитори на CYP3A4 (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. Използването на тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава също и при едновременното приложение на амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с определени дози симвастатин (вж. точки 4.2 и 4.5).

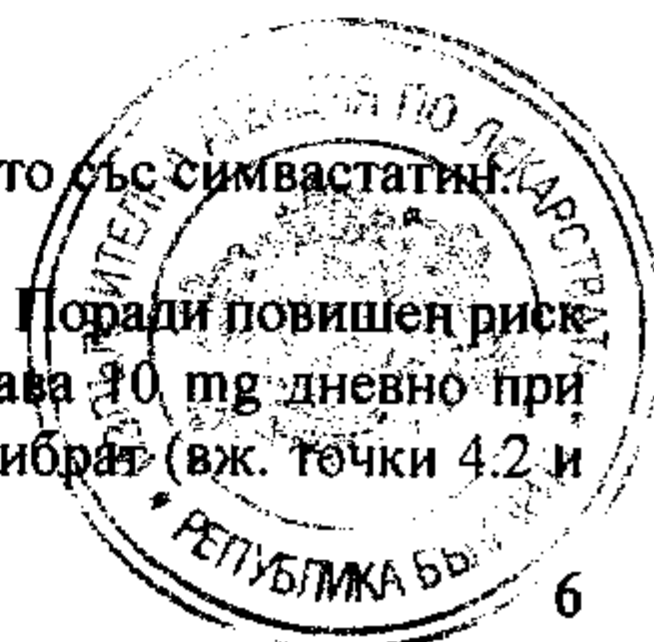
Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). При пациенти с ХоФХ, рискът може да се повиши при едновременната употреба на ломитапид и симвастатин.

Следователно, по отношение на CYP3A4 инхибиторите, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, които съдържат кобицистат е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5).

В случай, че се налага лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече), приемът на симвастатин трябва да се преустанови (и да се използват други алтернативи на статините) за периода на другото лечение. Освен това е необходимо повишено внимание при комбиниране на симвастатин с други не толкова мощни CYP3A4 инхибитори: флуконазол, верапамил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5).

Консумацията на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечението със симвастатин.

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



4.5). Необходимо е повишено внимание при предписване на фенофибрат със симвастатин, тъй като всяко от тези средства може да причини миопатия, когато се прилага самостоятелно.

Симвастатин не трябва да се прилага едновременно със системно-действащи форми на фузидова киселина или в рамките на седем дни след спирането на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които приемът на фузидова киселина се счита за съществено необходим, лечението със статини трябва да се преустанови за времето на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително и с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван незабавно да потърси лекарска консултация, ако изпитва някакви симптоми на мускулна слабост, болки или чувствителност. Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидовата киселина. При изключителни обстоятелства, например в които е необходимо продължителното системно приложение на фузидова киселина за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на симвастатин и фузидова киселина трябва да се разглежда отделно за всеки случай и под строго лекарско наблюдение.

Комбинираната употреба на симвастатин в дози по-високи от 20 mg дневно с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем трябва да се избягва. При пациенти с ХоФХ, едновременната употреба на симвастатин в дози по-големи от 40 mg дневно с ломитапид е противопоказана (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

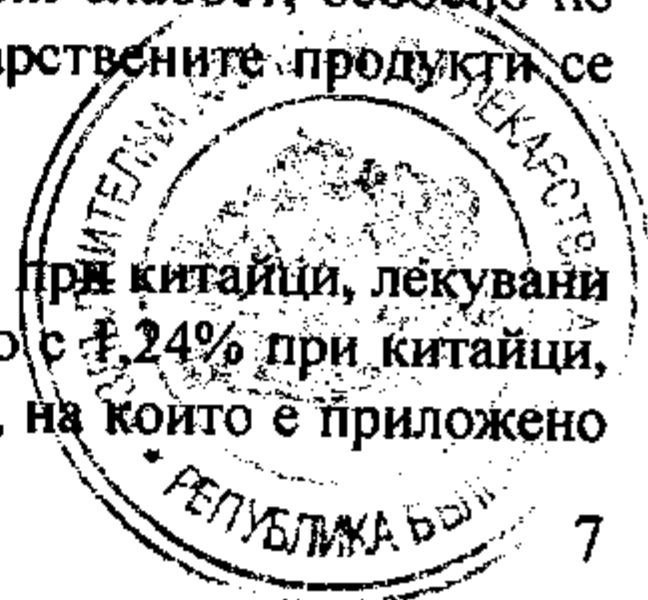
Пациентите, приемащи симвастатин (особено във високи дози) едновременно с други лекарства, за които е известно, че имат умерено инхибиращ ефект върху CYP3A4, са с повишен риск от миопатия. При успоредното приложение на симвастатин с умерен инхибитор на CYP3A4 (агенти, които повишават AUC приблизително 2 до 5 пъти), може да се наложи корекция на дозата на симвастатин. За някои умерени CYP3A4 инхибитори, като например дилтиазем, се препоръчва максимална доза от 20 mg симвастатин (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 grazопревир), 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 grazопревир 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 grazопревир (вж. точка 4.5).

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са били асоциирани 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, когато 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, които планират комбинирана терапия със симвастатин и ниацин (никотинова киселина) в липидо-модифициращи дози (≥ 1 g/дневно) или продукти, които съдържат ниацин, трябва внимателно да оценят потенциалните ползи и рискове и внимателно да проследяват пациентите за признаци или симптоми на мускулна болка, болезненост или слабост, особено по време на първите месеци от терапията и когато дозата на някой от лекарствените продукти се повишава.

Освен това, честотата на миопатия в това изпитване е приблизително 0,24% при китайци, лекувани 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 2000 mg/40 mg с удължено освобождаване. Въпреки че в това клинично изпитване от азиатското население са оценени само китайци, тъй като честотата на миопатия е по-висока при китайци, отколкото при некитайци, едновременното приложение на симвастатин с липидопонижаващи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) не се препоръчва при азиатци.

Активното вещество аципимокс е структурно свързано с ниацин. Въпреки че аципимокс не е проучван, рискът от мускулна токсичност може да бъде сходен с този при ниацин;

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) едновременно прилагани с даптомицин. Необходимо е повишено внимание, когато се предписват HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с даптомицин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилагат самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин 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 (вижте точка 4.5).

Чернодробни ефекти

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

Преди започване на лечението и след това се препоръчва изследване на чернодробната функция и особено когато е клинично показано. При пациенти, които приемат дози до 80 mg трябва да се провеждат допълнителни изследвания преди титриране на дозата, 3 месеца след титриране на дозата до 80 mg, и периодически след това (напр. веднъж на половин година) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите, при които нивата на серумните трансаминази се повишават, като при тях измерването трябва да се повтори веднага и да се провежда по-често. Ако се наблюдава тенденция за повишаване на нивата на серумните трансаминази и особено, ако повишението им е повече от три пъти над горната граница на ULN и е трайно, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено. Следва да се има предвид, че ALT има мускулен произход, следователно увеличаването на ALT с креатинкиназата може да бъде индикация за миопатия (вж. по-горе „Миопатия/Рабдомиолиза“).

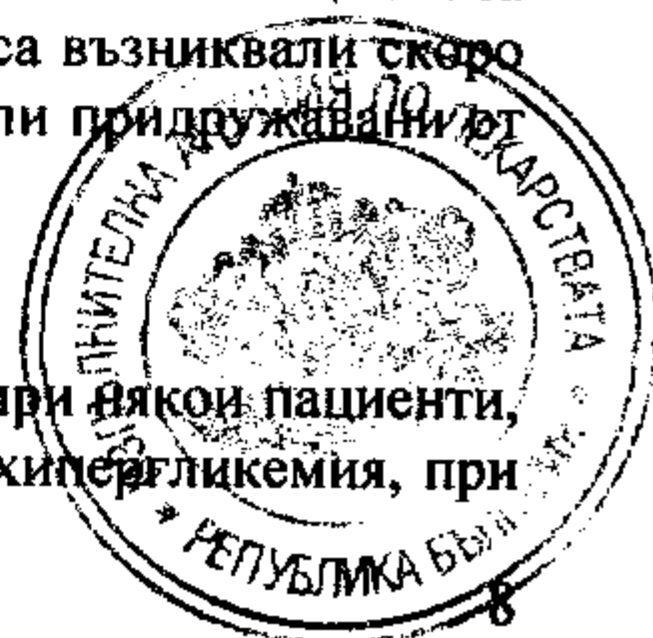
Има редки пост-маркетингови съобщения за фатална и нефатална чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи статини, включително симвастатин. По време на лечението със симвастатин, ако увреждането на черния дроб е сериозно с клинични симптоми на хипербилирубинемия и/или жълтеница, незабавно прекъснете лечението. Дори ако не се открие друга етиологията, не започвайте отново лечение със симвастатин.

Продуктът трябва да се назначава с внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол.

Както и при други липидо-понижаващи средства и при лечение със симвастатин има съобщения за умерено повишаване на серумните трансаминази ($< 3 \times \text{ULN}$). Тези промени са възниквали скоро след започване на терапия със симвастатин често са били преходни, не са били придружавани от клинични прояви и не са изисквали прекъсване на лечението.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, могат да доведат до ниво на хипергликемия, при



което е подходящо да се приложи антидиабетно лечение. Този риск обаче се компенсира от намаляване на съдовия риск със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите в риск (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), трябва да бъдат клинично и биохимично проследявани в съответствие с националните ръководства.

Интерстициална белодробна болест

При някои статини, включително симвастатин, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.8), са съобщени случаи на интерстициално белодробно заболяване. Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (отпадналост, загуба на тегло и висока температура). Ако се подозира, че пациент е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статини трябва да се прекрати.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на симвастатин при пациенти на възраст 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били оценени в контролирано клинично изпитване на момчета II стадий или повече по Tanner и момичета поне една година след първия менструален цикъл. Пациентите, лекувани със симвастатин са имали профил на нежелани реакции като цяло подобен на този при пациенти, лекувани с плацебо. **Дози, по-високи от 40 mg, не са били проучвани в тази популация.** В това ограничено контролирано изпитване, няма забележим ефект върху растежа или сексуалното съзряване на юношите и девойките или някакъв ефект върху продължителността на менструалния цикъл на девойките (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1). Девойките трябва да бъдат посъветвани за подходящи контрацептивни методи, докато са подложени на терапия със симвастатин (вж. точки 4.3 и 4.6). При пациенти на възраст под 18 години, ефикасността и безопасността не са били проучвани за периоди на лечение, по-дълги от 48 седмици и дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и сексуалното съзряване не са известни. Симвастатин не е бил проучван при пациенти на възраст под 10 години, нито при деца, които не са навлезли в пубертета и момичета, които не са имали все още менструален цикъл.

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Многобройни механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с HMG Co-A редуктазните инхибитори. Лекарства или билкови продукти, които инхибират някои ензимни (например CYP3A4) и/или транспортерни (например OATP1B) пътища, могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и на симвастатиновата киселина и да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Направете справка с кратките характеристики на всички едновременно прилагани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия със симвастатин и/или възможността за ензимни или транспортни изменения, и възможните корекции на дозата и терапевтичните режими.

Проучвания за взаимодействия са извършвани само при възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с други липидопонижаващи лекарствени продукти, самостоятелно, могат да предизвикат миопатия

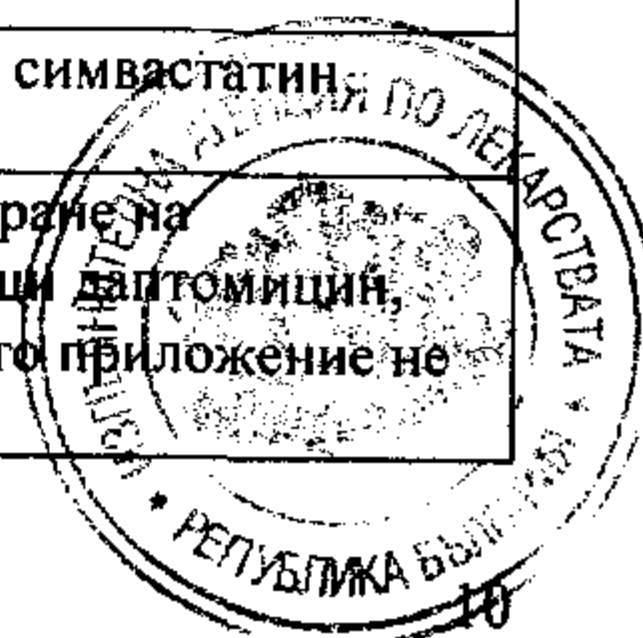


Рискът от развитие на миопатия, включително рабдомиолиза, се повишава при едновременното приложение с фибрати. Освен това съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишаване на плазмените нива на симвастатин (вж. по-долу, „Фармакокинетични взаимодействия“ и точки 4.3 и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно няма доказателства, че рискът от развитие на миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всеки лекарствен продукт. За другите фибрати няма налични данни относно лекарствената безопасност и фармакокинетиката. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са били асоциирани с едновременното приложение на симвастатин и липидомодифициращи дози (≥ 1 g/дневно) ниацин (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

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

Взаимодействия с лекарствени продукти, свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза	
Взаимодействащ лекарствен продукт	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP3A4 като: Итраконазол Кетоназол Позаконазол Вориконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) Нефазодон Кобицистат Боцепривир Телапревир Циклоспорин Даназол Гемфиброзил	Противопоказани със симвастатин
Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Да не се надвишава дневна доза от 10 mg симвастатин
Фузидова киселина	Не се препоръчва употребата ѝ със симвастатин
Ниацин (никотинова киселина (≥ 1 g/ден))	Не се препоръчва със симвастатин при пациенти от азиатски произход
Амиодарон Верапамил Дилтиазем Амлодипин Елбасвир Гразопревир	Да не се надвишава дневна доза от 20 mg симвастатин
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)



Тикагрелор	Не се препоръчват дози по-високи от 40 mg симвастатин дневно.
Сок от грейпфрут	Да се избягва консумацията на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин

Ефекти на други лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия, включващи инхибитори на CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от развитие на миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата по време на лечението със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, талапревир, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат. Едновременното приложение на итраконазол води до повече от 10-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина (активният метаболит бета-хидроксикиселина). Телитромицин предизвиква 11-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина.

Комбинацията с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, талапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказана, както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.3). Ако лечението с мощни инхибитори на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) е неизбежно, приемът на симвастатин трябва да бъде преустановен (и да се използват алтернативи на статините) за периода на другото лечение. Комбинацията на симвастатин с други не толкова мощни инхибитори на CYP3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.4) също изисква повишено внимание.

Флуконазол

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

Циклоспорин

Рискът от развитие на миопатия/рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин със симвастатин, поради което използването с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.4). Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, установено е, че циклоспорин води до повишаване на площта под кривата (AUC) на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Повишаване на AUC на симвастатиновата киселина вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол със симвастатин, затова използването с даназол е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

Гемфиброзил

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

Фузидова киселина



Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен от едновременното системно приложение на фузидова киселина заедно със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително и с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Съвместното приложение на тази комбинация може да повиши плазмените концентрации на двата продукта. Ако лечението с фузидова киселина със системно действие е наложително, лечението със симвастатин трябва да се прекрати за периода на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Амиодарон

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон със симвастатин (вж. точки 4.4). В клинично проучване за миопатия било съобщено при 6% от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон. Следователно дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, които получават едновременно лечение с амиодарон.

Блокери на калциевите канали

- *Верапамил*

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е повишен при едновременното приложение на верапамил с 40 mg или 80 mg симвастатин (вж. точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на симвастатиновата киселина, което вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, получаващи едновременно лечение с верапамил, дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.

- *Дилтиазем*

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е повишен от едновременното приложение на дилтиазем с 80 mg симвастатин (вж. точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно нарастване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, лекувани едновременно с дилтиазем, дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.

- *Амлодипин*

Пациенти на амлодипин, лекувани едновременно със симвастатин са в повишен риск от миопатия. Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на амлодипин е причинило 1,6 пъти повишение в експозицията на симвастатинова киселина. Следователно дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с амлодипин.

- *Ломитапид*

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

Умерени инхибитори на CYP3A4

Пациентите, приемащи други лекарства, известни с умерено инхибиращия си ефект върху CYP3A4 едновременно със симвастатин, по-специално с по-високи дози 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)

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са били асоциирани с едновременното прилагане на симвастатин и липидомодифициращи дози (≥ 1 g/дневно) ниацин (никотинова киселина). Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на единична доза никотинова киселина 2 g с удължено освобождаване с 20 mg симвастатин, е довело до умерено увеличаване на площта под кривата доза-ефект (AUC) на симвастатин и симвастатинова киселина и на C_{max} на плазмените концентрации на симвастатинова киселина.

Тикагрелор

Едновременното приложение на тикагрелор със симвастатин води до повишаване на C_{max} и AUC на симвастатин съответно с 81% и 56%, както и на повишаване на C_{max} и AUC на симвастатиновата киселина съответно с 64% и 52%, като в отделни случаи се достига 2- до 3-кратно повишаване. Едновременното приложение на тикагрелор и симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg дневно, може да доведе до нежелани реакции на симвастатин и трябва да се прецени спрямо потенциалните ползи. Симвастатин не оказва влияние върху плазмените концентрации на тикагрелор. Не се препоръчва едновременната употреба на тикагрелор със симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg.

Сок от грейпфрут

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

Колхицин

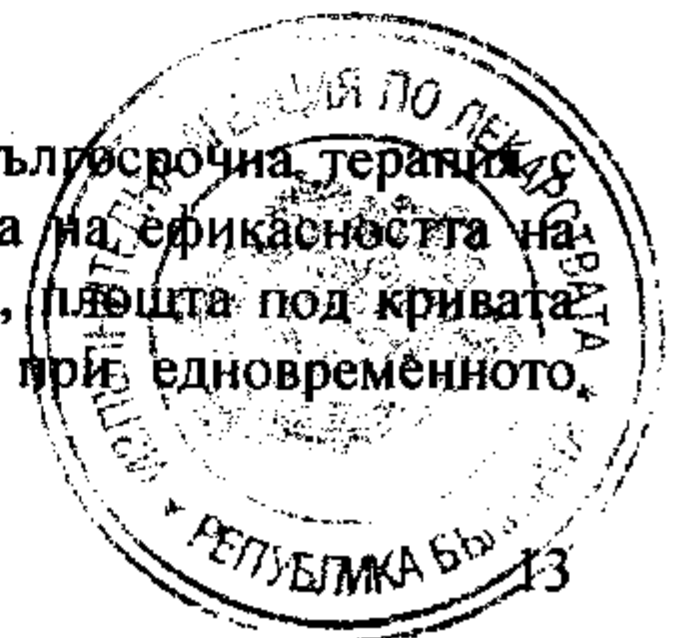
Има съобщения за миопатия и рабдомиолиза при едновременното приложение на колхицин и симвастатин при пациенти с бъбречно нарушение. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение на пациентите, приемащи тази комбинация.

Далтомицин

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

Рифампицин

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4, при пациенти на дългосрочна терапия с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) може да се наблюдава загуба на ефективността на симвастатин. Във фармакокинетично проучване при нормални доброволци, площта под кривата доза-ефект (AUC) за симвастатинова киселина се е понижила с 93% при едновременното приложение на рифампицин.



Ефекти на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

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

Перорални антикоагуланти

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

В случай, че дозата на симвастатин се промени или приемът се прекрати, трябва да се повтори същата процедура. Лечението със симвастатин не се свързва с повишен риск от кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. При анализ на приблизително 200 проследени бременности, които са били изложени през първия триместър на симвастатин или друг близък HMG-CoA редуктазен инхибитор, е установено че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази при общата популация. Броят на бременностите е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5-кратно или по-голямо увеличение на вродените аномалии спрямо общия им брой.

Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациентки, приемащи симвастатин или други близки HMG-CoA редуктазни инхибитори се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението на майки със симвастатин може да доведе до намаляване във фетуса на нивата на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол.

Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на липидо-понижаващите лекарствени продукти по време на бременността би имало много малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини симвастатин не трябва да се използва от бременни жени или такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено през периода на бременността или докато не се установи, че жената не е бременна. (Вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали симвастин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради възможност от възникване на тежки



нежелани лекарствени реакции, жените, които приемат симвастатин не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин няма или има незначително въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че има редки съобщения за световъртеж в постмаркетингови проучвания.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени по време на клинични проучвания и/или постмаркетингови наблюдения се категоризират на базата на оценка на тяхната честота в обширни, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания, включително HPS и 4S, респективно с 20 536 и 4 444 пациенти (вж. точка 5.1). При HPS са записани само тежките нежелани лекарствени реакции като миалгия, увеличение на серумните трансаминази и СК. При 4S всички описани по-долу нежелани лекарствени реакции са записвани. В случаите когато честотата на нежеланите лекарствени реакции е по-ниска до или подобна на плацебо в тези проучвания и е била налице сходна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани реакции са категоризирани като „редки“.

При HPS (вж. точка 5.1) включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg/дневно симвастатин (n= 10 269) или плацебо (n=10 267), профилите на безопасност между пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти, приемали плацебо са сравними след средно над 5 години от проучването. Степента на прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е била сравними при двете групи пациенти (4,8 % при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1 % при пациенти, приемащи плацебо). Честотата на миопатия е била < 0,1 % при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg. Повишени трансаминази (> 3 x ULN потвърден от повторен тест) се наблюдава при 0.21% (n=21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 0,09% (n=9) от пациентите, лекувани с плацебо.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена по следния начин: Много чести (> 1/10), Чести ($\geq 1/100 < 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), Много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилаксия

Психични нарушения:

Много редки: безсъние

С неизвестна честота: депресия

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезия, световъртеж, периферна невропатия

Много редки: нарушение на паметта

С неизвестна честота: миастения гравис

Нарушения на очите:



Редки: замъглено зрение, нарушено зрение
С неизвестна честота: очна миастения

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

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

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: констипация, коремни болки, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит/жълтеница

Много редки: фатална и нефатална чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: обрив, пруритус, алоpecia

Много редки: лихеноидни лекарствени ерупции

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

* В клинично проучване, миопатия се е появявала често при пациенти, лекувани със симвастатин 80 mg/ден, в сравнение с пациентите, лекувани с 20 mg/ден (съответно 1,0% срещу 0,02%,) (вж. точки 4.4 и 4.5).

Много редки: мускулна руптура

С неизвестна честота: тендинопатия, понякога усложнена от руптура, имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ)**

** 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 креатинкиназата, които персистират, въпреки прекратяването на лечението със статини; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия без значимо възпаление; подобрение с имunosупресивни средства (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Много редки: гинекомастия

С неизвестна честота: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

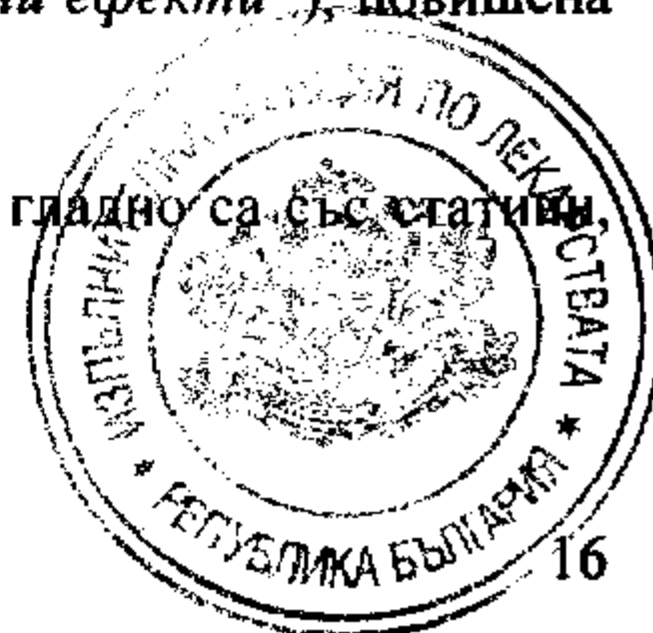
Редки: астения

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

Изследвания:

Редки: повишения в серумните трансминази (аланин-аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ-глутамил трансептидаза) (вж. точка 4.4 „Чернодробни ефекти“), повишена алкалин фосфатаза, повишение в серумните нива на СК (вж. точка 4.4).

Съобщавани са увеличения на HbA1c, и серумните нива на глюкозата на гладно са със статини, включително симвастатин.



Има редки пост-маркетингови съобщения за когнитивни нарушения (например загуба на памет, забравяне, амнезия, обърканост), свързани с употребата на статини, включително симвастатин. Докладваните съобщения в общия случай не са сериозни и са обратими при прекратяване употребата на статина, с различен период до появата на симптомите (от 1 ден до години) и с различна продължителност на симптомите (средно 3 седмици).

При някои статини са били докладвани следните допълнителни нежелани реакции :

- Нарушения на съня, включително кошмари;
- Сексуална дисфункция;
- Захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Педиатрична популация

В 48-седмично проучване на деца и юноши (момчета II стадий или повече по Tanner и момичета поне една година след първия менструален цикъл), на възраст между 10 и 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n=175), профилът на безопасност и поносимост при групата, лекувана със симвастатин е бил като цяло подобен на този при групата, лекувана с плацебо. Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни. Понастоящем няма достатъчно данни след първата година от лечението (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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Досега има няколко случая на съобщено предозиране. Максималната приета доза е била 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили напълно. Няма специфично лечение в случай на предозиране. В такива случаи трябва да се предприемат поддържащи мерки и да се прилагат симптоматични средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

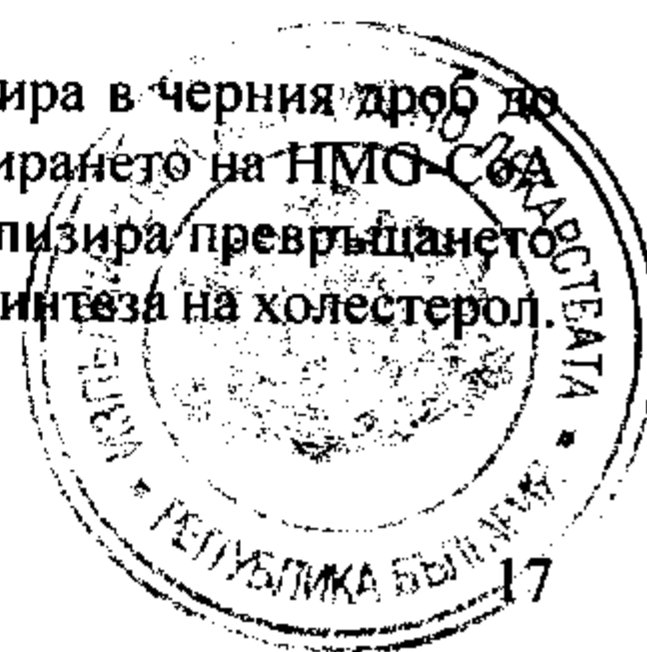
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори

АТС код: C10A A01

Механизъм на действие

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



Установено е, че симвастатин намалява еднакво нормалните и повишените нива на концентрациите на липопротеините с ниска плътност (LDL-C). LDL се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира главно от LDL рецептори с висок афинитет. Механизмът на LDL-понижаващото действие на симвастатин може да включва както намаляване на концентрацията на VLDL-холестерола (VLDL-C) и индукция на LDL рецептора, което води до намаляване на производството и стимулиране катаболизма на LDL-C. Аполипопротеин В също намалява съществено по време на лечението със симвастатин. Освен това симвастатин умерено повишава концентрацията на HDL-C и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношението на общия и HDL холестерола и LDL към HDL холестерола намалява.

Клинична ефикасност и безопасност

Висок риск от коронарно сърдечно заболяване (CHD) или съществуващо коронарно сърдечно заболяване

В *Heart Protection Study* (HPS), ефектът от лечението със симвастатин е оценен при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години), със или без хиперлипидемия и коронарно сърдечно заболяване, друга оклузивна артериална болест или захарен диабет. В това проучване 10 269 пациенти са лекувани със симвастатин 40 mg дневно и 10 267 пациенти, които са приемали плацебо със средна продължителност от 5 години. В началото на проучването 6 793 пациенти (33 %) са били с нива на LDL холестерола под 116 mg/dL; 5 063 пациенти (25 %) са били с нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL; 8 680 пациенти (42 %) са били с нива по-високи от 135 mg/dL.

Лечението със симвастатин 40 mg дневно, сравнено с прием на плацебо значително понижава риска от смъртност (1328 [12,9 %] при пациентите, приемали симвастатин срещу 1507 [14,7 %] пациенти, приемали плацебо; $p = 0,0003$), дължащо се на 18 % намаляване на смъртността при коронарни инциденти (587 [5,7 %] срещу 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; намаляване на абсолютния риск с 1,2%). Намаляването на смъртността от извънсърдечни причини не достига статистическа значимост. Симвастатин също така намалява риска от тежки коронарни инциденти (съставна крайна точка, състояща се от нефатален инфаркт на миокарда или смърт от коронарно сърдечно заболяване) с 27 % ($p < 0,0001$). Симвастатин намалява необходимостта от процедури за коронарна реваскуларизация (включително коронарен байпас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика), както и периферни и други некоронарни реваскуларизиращи процедури с 30 % ($p < 0,0001$) и респективно с 16 % ($p = 0,006$). Симвастатин намалява риска от мозъчен удар с 25 % ($p < 0,0001$), което би могло да се обясни с 30 % редуциране на исхемичните инсулти ($p < 0,0001$). В допълнение към това, в подгрупата на пациенти с диабет, симвастатин намалява риска от развиване на макроваскуларни усложнения, включително периферна реваскуларизиращи процедури (оперативни интервенции или ангиопластика), намалява честотата на ампутация на крайници или улцерации на подбедриците с 21 % ($p = 0,0293$). Пропорционалното намаление на честотата на събитията беше подобно при всички проучвани подгрупи пациенти, включително такива без коронарно заболяване но с цереброваскуларно или периферно артериално заболяване, мъже и жени, такива на възраст под или над 70 години по време на включване в проучването, наличие или отсъствие на хипертония, и особено тези с нива на LDL холестерол под 3,0 mmol/l при включването.

В *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), ефектът от лечението със симвастатин върху общата смъртност е бил оценен при 4 444 пациенти с коронарно сърдечно заболяване и изходни стойности на общия холестерол между 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, пациентите с ангина или с прекаран инфаркт на миокарда (MI) са лекувани с диета, стандартни грижи, и или със симвастатин 20-40 mg дневно ($n = 2,221$) или плацебо ($n = 2,223$) за средна продължителност от 5,4 години. Симвастатин намалява риска от смърт с 30 % (абсолютно намаление на риска с 3,3 %). Рискът от смърт, като следствие на коронарно заболяване, е бил редуциран с 42 % (абсолютно намаление на риска с 3,5 %). Симвастатин също намалява риска от тежки коронарни инциденти (смърт от коронарно заболяване, заедно с потвърден в болница 'тих' нефатален инфаркт на миокарда) с 34 %. Освен това Симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални цереброваскуларни инциденти



(мозъчен инсулт и преходни исхемични атаки) с 28 %. По отношение на смъртност от несърдечносъдов характер, не е била установена статистически значима разлика между групите.

Проучването за ефективността на допълнителни понижения на холестерола и хомоцистеина (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH*) е оценило ефекта от лечение със симвастатин 80 mg спрямо 20 mg (среден период на проследяване 6,7 години) при големи съдови инциденти (MVEs, определени като фатални CHD, нефатални MMI, процедура по коронарна реваскуларизация, нефатален или фатален инфаркт, или процедура по периферна реваскуларизация) при 12 064 пациенти с анамнеза на инфаркт на миокарда. Нямаło е значителна разлика в появата на MVE между двете групи; симвастатин 20 mg (n = 1553; 25,7 %) спрямо симвастатин 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 до 1,01. Абсолютната разлика в LDL-C между двете групи по време на проучването е била $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Профилите на безопасност били подобни между двете групи на лечение, освен че появата на миопатия е била приблизително 1,0% за пациенти на симвастатин 80 mg, в сравнение с 0,02 % за пациенти на 20 mg. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са се появили през първата година от лечението. Появата на миопатия по време на всяка следваща година от лечението е била приблизително 0,1 %

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL холестерола е било съответно 30, 38, 41 и 47 %. В проучвания с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия на лечение със симвастатин 40 mg и 80 mg, средното понижение на триглицеридите е било съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), а средното повишение на HDL холестерола е било съответно 13 и 16 % (плацебо: 3 %).

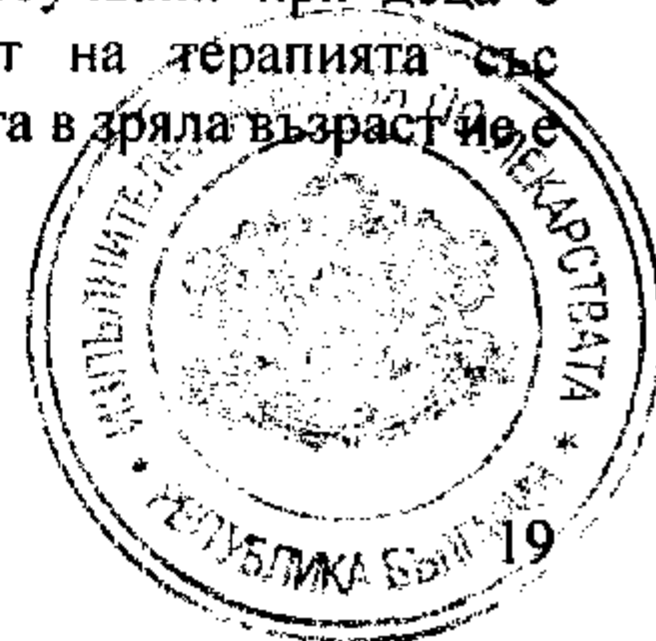
Педиатрична популация

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациенти (99 момчета II стадий или повече по Таппер и 76 момичета поне една година след първия менструален цикъл) на възраст между 10 и 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (heFH) са били рандомизирани със симвастатин или плацебо за период от 24 седмици (базово изпитване). Включването в изпитването е изисквало базово ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с LDL-C ниво > 189 mg/dL. Дозата симвастатин (веднъж дневно вечерта) е била 10 mg за първите 8 седмици, 20 mg за вторите 8 седмици и 40 mg след това. При 24-седмично удължаване, 144 пациенти са избрали да продължат лечението и са приемали симвастатин 40 mg или плацебо.

Симвастатин значително е намалил плазмените нива на LDL-C, TG и Apo B. Резултатите от удължаването на 48 седмици са били сравними с тези, наблюдавани в основното проучване. След 24 седмици лечение, средната достигната LDL-C стойност беше 124,9 mg/dL (обхват: 64,0 -289,0 mg/dL) в групата на симвастатин 40 mg в сравнение с 207,8 mg/dL (обхват: 128,0-334,0mg/dL) в групата на плацебо.

След 24 седмици лечение със симвастатин (с дози, които се увеличават от 10, 20 и до 40 mg дневно на 8-седмични интервали), симвастатин е намалил средната LDL-C с 36,8 % (плацебо: 1,1% увеличаване от изходното ниво), Apo B с 32,4 % (плацебо: 0,5 %) и междинни TG нива с 7,9 % (плацебо: 3,2 %) и повишени средни HDL-C нива с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). Дългосрочните ползи на симвастатин върху сърдечносъдовите инциденти при деца с heFH са неизвестни.

Безопасността и ефикасността на дози над 40 mg дневно не са били проучвани при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Дългосрочната ефикасност на терапията със симвастатин в детска възраст за понижаване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.



5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира много добре и преминава широка *first-pass* чернодробна екстракция. Този процес в черния дроб е зависим от чернодробния кръвоток. Черният дроб е главното място на действие на активната форма. Установено е, че наличността на бета-хидроксикиселината в системното кръвообращение след перорален прием на симвастатин е по-малко от 5% дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приемането на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява степента на абсорбция.

Фармакокинетиката на еднократна и на многократни дози симвастатин показва, че след многократен прием на лекарствения продукт не се наблюдава ефект на натрупване.

Разпределение

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

Елимиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5). Най-важните метаболити на Симвастатин, налични в плазмата, са бета-хидроксикиселина и още четири активни метаболита. След перорална доза радиоактивен симвастатин, приета от мъж, 13% от радиоактивността се излъчва с урината и 60% с фецеса в рамките на 96 часа. Намиращите се във фецеса количества представляват абсорбирани еквиваленти на лекарствения продукт, излъчени в жлъчния сок, както и неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно приложение на бета-хидроксикиселина, времето на полуживот е средно 1,9 часа. Средно само около 0,3% от интравенозна доза се излъчва с урината като инхибитори.

Симвастатиновата киселина се поема активно от хепатоцитите чрез транспортера OATP1B1. Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP.

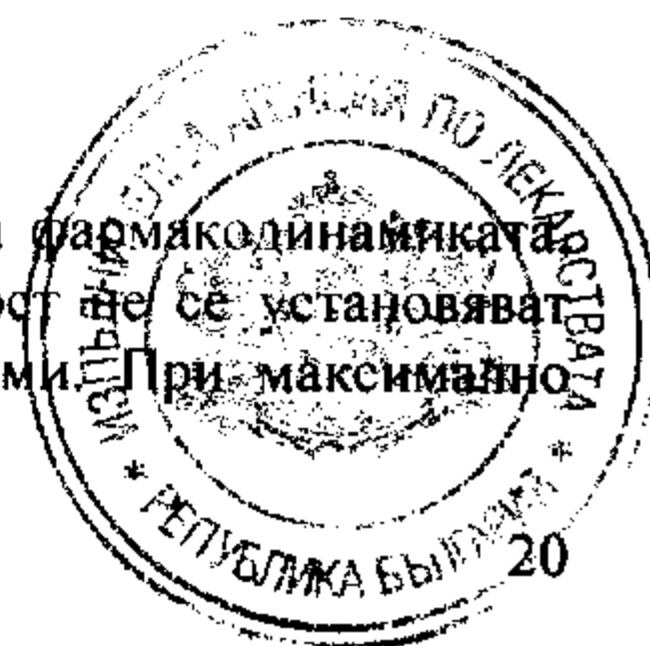
Специални популации

SLCO1B1 полиморфизъм

Носителите на гена SLCO1B1 с c.521T>C алел имат по-ниска OATP1B1 активност. Средната експозиция (AUC) на основния активен метаболит симвастатинова киселина е 120% при хетерозиготните носители (CT) на C алела и 221% при хомозиготните (CC) носители, съотнесена към тази на пациентите с най-често срещания генотип (TT). Алелът C е с честота 18% в европейската популация. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на симвастатинова киселина, който може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

На база на конвенционалните изпитвания върху животни по отношение на фармакодинамиката, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност не се установяват рискове за пациентите, които да се дължат на фармакологични механизми. При максимално



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Бутил хидроксианизол (Е 320)
Аскорбинова киселина (Е 300)
Лимонена киселина монохидрат (Е 330)
Целулоза, микрокристална (Е 460а)
Прежелатинизирано царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (Е 470В)

Филмово покритие:

Хипромелоза
Хидроксипропилцелулоза (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Талк (Е 553b).
Железен оксид, жълт (Е 172) – (само за 10/20 mg)
Железен оксид, червен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери: 3 години.
Бутилки: 2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в PVC/PE/PVdC/алуминиеви или PVC/PVdC/алуминиеви блистери по 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 и 100 таблетки.

Симвастатин Акорд 10 mg, 20 mg, 40 mg филмирани таблетки също така се предлагат в HDPE бутилки, съдържащи 250, 500 и 1000 таблетки (за болнична употреба).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Симвастатин Акорд 10 mg филмирани таблетки Рег.№ 200902231
Симвастатин Акорд 20 mg филмирани таблетки Рег.№ 200902233
Симвастатин Акорд 40 mg филмирани таблетки Рег.№ 200902234

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

Дата на първо разрешаване: 21.05.2009 г.
Дата на последно подновяване: 08.10.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2023 г.

