

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |            |
|------------------------------------------------|------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |            |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |            |
| 20060520                                       |            |
| Разрешение №                                   | 04-04-2023 |
| BG/MA/MP -                                     | 62127      |
| Одобрение №                                    |            |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симвастатин Генерикон 20 mg филмирани таблетки  
Simvastatin Genericon 20 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Симвастатин Генерикон 20 mg съдържа 20 mg симвастатин (*simvastatin*) като активно вещество.

Помощно вещество с известно действие: лактоза, безводна.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, продълговата, двойно-изпъкнала филмирана таблетка с делителна черта и надпис "20" от едната страна и надпис "SVT" от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хиперхолестеролемия

За лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия като допълнение към диетата, когато повлияването от диетата не е достатъчно и отговорът на други нефармакологични средства (напр. физически упражнения, намаляване на теллото) не е адекватен.

За лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диетата и други липидопонижаващи средства (като LDL-афераза) или в случай, че тези средства са неподходящи.

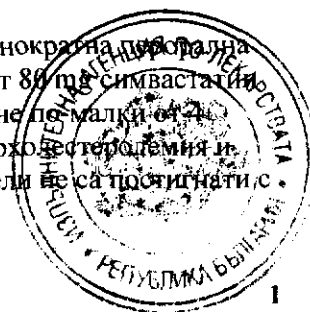
##### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с изразено атеросклеротично съдечно-съдово заболяване или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерола като допълнително лечение към корекцията на други рискови фактори и при друго кардиопротективно лечение (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозировката варира от 5 mg до 80 mg симвастатин дневно, приета като еднократна перорална доза вечер. Ако е необходимо коригиране на дозата до максимална доза от 80 mg симвастатин на ден (приемана като единична доза вечер), това се прави на интервали, не по-малки от 2 седмици. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения, при които терапевтичните цели не са постигнати с



по-ниски дози и когато очакваната полза надвишава потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### *Хиперхолестеролемия*

Пациентът трябва да спазва подходяща липидопонижаваща диета, която да продължи и по време на лечението със симвастатин. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, която се приема еднократно вечер. Пациенти, които се нуждаят от голямо намаляване на LDL-холестерола (повече от 45%), могат да започнат с начална доза от 20-40 mg дневно като еднократна доза вечер. Ако са необходими корекции на дозата, трябва да се направят както е посочено по-горе.

#### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване, препоръчителната начална доза симвастатин е 40 mg дневно, приемана като еднократна доза вечер. При такива пациенти, симвастатин трябва да се използва като допълнение към друга липидопонижаваща терапия (напр. LDL афереза) или ако такива терапии не са налични.

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

#### *Профилактика на сърдечно-съдови заболявания*

Обичайната доза симвастатин при пациенти с висок риск за развитие на коронарно сърдечно заболяване (ИБС, с или без хиперлипидемия) е от 20 mg до 40 mg дневно, приета като еднократна доза вечер. Лекарствената терапия трябва да започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако са необходими корекции на дозата, то трябва да се направят както е посочено по-горе.

#### *Комбинирана терапия с други лекарствени продукти*

Симвастатин е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини. Симвастатин трябва да се приема поне 2 часа преди или 4 часа след приема на секвестранти на жлъчните киселини.

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

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), прилагането на дози, надвишаващи 10 mg дневно, трябва да бъде внимателно обмислено и ако се приеме, че са необходими, да бъдат прилагани с голямо внимание.

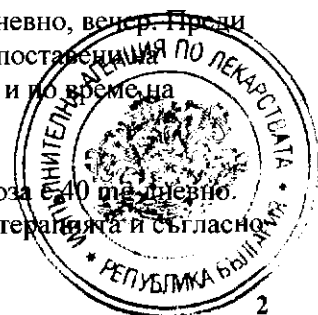
#### *Пациенти в старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### *Педиатрична популация*

Препоръчителната начална доза при деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация, на възраст от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, е 10 mg веднъж дневно, вечер. Преди започване на лечение със симвастатин, децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета. Тази диета трябва да продължи и по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителната доза е 10-40 mg дневно. Препоръчителна максимална доза е 40 mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани, според препоръчаната цел на терапията и съгласно



препоръките за педиатрично лечение (вж. точки 4.4 и 5.1). Коригирането на дозата трябва да се прави през интервал от 4 седмици и повече.

Опитът със симвастатин при деца преди пубертета е ограничен.

#### Начин на приложение

Симвастатин е предназначен за перорално приложение. Симвастатин може да бъде прилаган като еднократна доза вечер.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено, персистиращо повишение на серумните трансаминази;
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6);
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече, като интраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, ХИВ-протеазни инхибитори (като нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, които съдържат кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение с гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременното приложение на ломитапид 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**

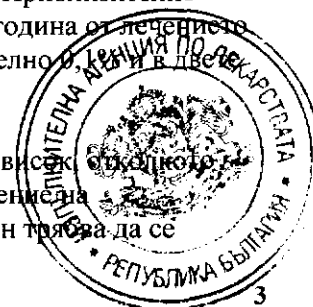
#### Миопатия/Рабдомиолиза

Симвастатин, както и другите инхибитори на ензима 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктаза, може да причини нечести случаи на миопатия, която се проявява с мускулна болка, повишена мускулна чувствителност или слабост, свързана с повишаване нивата на креатинкиназата (повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата). Миопатията понякога се проявява като рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, и в много редки случаи с фатален изход. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA редуктазни инхибитори в плазмата (като повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), които може да се дължат отчасти на взаимодействия лекарствени продукти, които повлияват метаболизма и/или транспортните пътища на симвастатин (вж. точка 4.5).

Както е и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. При клинично проучване, при което 41413 пациента са приемали симвастатин, 24747 (приблизително 60%) са включени в проучване с медиана на проследяване от поне 4 години, случаите на миопатии са приблизително 0,03 % при 20 mg, 0,08 % при 40 mg и 0,61 % при 80 mg на ден. При тези проучвания, пациентите са внимателно мониториран и някои лекарствени продукти, участващи в лекарствени взаимодействия, са изключени.

В клинично изпитване, пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда приемат по 80 mg/ден симвастатин (медиана на проследяването 6,7 години). Честотата на миопатии е приблизително 1,0% в сравнение с 0,02% за пациентите, приемали по-малко от 20 mg/ден. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са настъпили по време на първата година от лечението. Случаите на миопатии през следващите години от лечението са приблизително 0,1% в последващите групи (вж. точки 4.8 и 5.1).

При пациенти на лечение със симвастатин 80 mg, рискът от миопатия е по-висок от този при пациенти на лечение с други статини със сходна ефикасност по отношение на понижаването на LDL-C. Следователно дневна дозата от 80 mg симвастатин трябва да се



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

В клинично изпитване, при което пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване са лекувани със симвастатин 40 mg дневно (медиана на проследяването 3,9 години), честотата на миопатия е приблизително 0,05 % при пациенти, които не са от китайската раса (n=7 367), сравнено с 0,24 % при китайци (n=5468). Тъй като в това клинично изпитване от азиатското население са оценени само китайци, при предписване на симвастатин на пациенти от Азия трябва да се подхожда с повишено внимание и да се употребява най-ниската доза, ако е необходимо.

#### Измерване на креатинкиназата (КК)

Нивата на креатинкиназата не трябва да се измерват непосредствено след изморително физическо натоварване или в случай, че има друго обяснение за високите стойности на КК, тъй като в тези случаи ще е трудно да се интерпретират стойностите. Ако началните стойности на КК са значително повишени (повече от 5 пъти над горната допустима граница на нормата), нивата трябва да се измерят повторно след 5-7 дни, за да потвърдят резултатите.

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.

#### Преди започване на лечение

Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин или тези, при които дозата на симвастатин е била увеличена, трябва да бъдат информирани за риска от настъпване на миопатия и да им се обърне внимание да съобщават в най-кратък срок за всяка безпричинно появила се мускулна болка, повишена мускулна чувствителност или слабост.

Повишено внимание е необходимо при пациенти със склонност към рабдомиолиза. С цел да се установят референтни изходни стойности, нивата на КК трябва да се измерват преди да се започне прием на симвастатин в следните случаи:

- пациенти в старческа възраст (над 65 години);
- при пациенти от женски пол;
- пациенти с бъбречно увреждане;
- неконтролиран хипотирозидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения;
- предхождаща анамнеза на мускулни увреждания при приложение на статини или фибрати;
- злоупотреба с алкохол.

В такива случаи е необходимо да се преценят потенциалните полза и риск преди започване на лечението и е препоръчително клинично мониториране. Ако пациентът е развил мускулни нарушения при предишно лечение с фибрати или статини, е необходимо повишено внимание при започване на лечение с друго лекарство от същия клас. Ако изходните стойности на КК са значително повишени (повече от 5 пъти над горната допустима граница на нормата), трябва да се започва.

#### По време на лечението

Ако по време на лечението със статин се появят болка в мускулите, слабост или крампове, трябва да се пусне изследване на стойностите на КК. Ако стойностите на КК са значително повишени



(повече от 5 пъти над горната допустима граница на нормата) при отсъствие на физическо натоварване, то лечението следва да се прекрати. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват затруднения в ежедневните дейности, то може да се премине към прекратяване на лечението, дори и когато нивата на КК са по-малко от 5 пъти над горната допустима граница на нормата. Ако има подозрение за миопатия по каквато и да е друга причина, лечението трябва да се преустанови.

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 персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини (вж. точка 4.8).

Ако симптомите отшумят и нивата на КК се върнат към нормалните стойности, то може да бъде започнато повторно лечение с този или с алтернативен статин при най-ниска доза и строго мониториране.

По-висока честота на миопатия е наблюдавана при пациенти с титриране на дозата до 80 mg (вж. точка 5.1). Препоръчва се периодично определяне стойностите на КК, тъй като те могат да бъдат полезни за определяне на субклинични случаи на миопатия. Въпреки това, няма доказателства, че такъв мониторинг ще предотврати развитието на миопатия.

Лечението със симвастатин следва временно да се преустанови за няколко дни преди извършването на планирана голяма хирургическа операция, както и в случаите на някакво сериозно заболяване или необходимост от хирургични интервенции.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, настъпила в резултат от лекарствени взаимодействия (вижте точка 4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза значително се повишава при едновременната употреба на симвастатин с мощни СYP3A4 инхибитори (като итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, ХИВ-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат), както и с гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи тези активни вещества, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза също се повишава и при едновременната употреба на амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с определени дози симвастатин (вж. точки 4.2 и т. 4.5). Рискът от миопатия, вкл. рабдомиолиза, може да се повиши при едновременен прием на фузидова киселина и статини (вж. също точка 4.5). При пациенти с ХоФХ, рискът може да се повиши при едновременната употреба на ломитапид и симвастатин.

Следователно, относно СYP3A4 инхибиторите, едновременната употреба на симвастатин с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, ХИВ-протеазни инхибитори (като нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, които съдържат 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 и повече) не може да се избегне, лечението със симвастатин следва да се преустанови до края на терапията (и да се обмисли употребата на алтернативен статин). Вниманието също така е необходимо, ако симвастатин се комбинира с други, не толкова мощни инхибитори на СYP3A4: флуконазол, верапамил и дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5).

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

Едновременната употребата на симвастатин и гемфиброзил е противопоказана (вж. точка 4.3). Поради повишен риск от миопатия и рабдомиолиза, дозата на симвастатин не бива да превишава 10 mg дневно при едновременното приложение с други фибрати, с изключение на



фенофибрат (вж. точки 4.2 и 4.5). Повишено внимание е необходимо при предписване на фенофибрат със симвастатин, тъй като всеки един от тези лекарствени продукти може да доведе до развитие на миопатия, в случай че се прилага самостоятелно.

Симвастатин Генерикон не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употреба на фузидова киселина е считана за крайно необходима, приемът на симвастатин трябва да бъде прекратен по време на лечението с фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) при пациенти, приемащи едновременно фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва незабавно да потърсят медицинска помощ, ако почувстват някакви симптоми като мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статин може да се поднови 7 дни след последната доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, където се налага продължително лечение с фузидова киселина за системно приложение, напр. при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременната употреба на Симвастатин Генерикон и фузидова киселина трябва да бъде обмислена на индивидуална основа и само под стриктно лекарско наблюдение.

Едновременната употреба на симвастатин в дози, превишаващи 20 mg дневно, с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем, трябва да се избягва (вж. точки 4.2 и 4.5). 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).

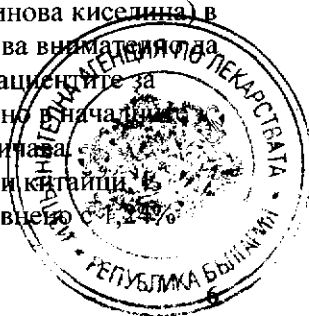
Пациенти, приемащи симвастатин (особено във високи дози), едновременно с други лекарствени продукти, които са умерено мощни инхибитори на CYP3A4, могат да имат повишен риск от миопатия. Може да се наложи коригиране на дозата на симвастатин при едновременното приложение на симвастатин с умерено мощни инхибитори на CYP3A4 (агенти, увеличаващи AUC приблизително 2-5 пъти). За някои определени умерени инхибитори на CYP3A4 като дилтиазем, се препоръчва да не се превишава максимална доза симвастатин от 20 mg (вж. точка 4.2).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на протеина на резистентност на рака на гърдата (*Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP). Едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и grazoprevir), 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 grazoprevir 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 grazoprevir (вж. точка 4.5).

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози ( $\geq 1$  g/ден). Всеки един от тези лекарствени продукти 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 с или без езетимиб 10 mg, не е имало допълнителна полза върху сърдечно-съдовите резултати при добавянето на ниацин в липидопонижаващи дози ( $\geq 1$  g/ден).

Лекарите, обмислящи комбинирано лечение със симвастатин и ниацин (никотинова киселина) в липидомодифициращи дози ( $\geq 1$  g/ден) или ниацин-съдържащи продукти, трябва внимателно да оценят потенциалните ползи и рискове и трябва внимателно да мониторират пациентите за признаци и симптоми като мускулна болка, чувствителност или слабост, особено в началните месеци на лечение и ако дозата на някой от тези лекарствени продукти се увеличава. 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 0,14% при европейци, лекувани със симвастатин 40 mg.



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 са оценени само китайци от азиатското население, тъй като честотата на миопатия е по-висока при китайци, отколкото при пациенти, които не са от китайската раса, едновременното приложение на симвастатин с липидопонижаващи дози ( $\geq 1$  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 (вж. точка 4.5).

#### Ефекти върху черния дроб

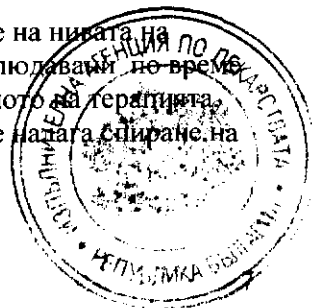
По време на клинични проучвания, постоянно повишение на нивата на серумните трансаминази (до  $> 3$  пъти горната допустима граница) се е наблюдавало при някои пациенти, приемащи симвастатин. При прекъсване или спиране на лечението при тези пациенти, нивата на трансаминазите бавно възвръщат стойностите си от преди началото на терапията.

Препоръчително е изследване на чернодробната функция преди началото на терапията, както и по всяко време при клинични показания за това след нейното започване. При пациенти, при които се налага повишение на дозата до 80 mg, трябва да се проведе допълнително изследване непосредствено преди титрирането, 3 месеца след повишаване на дозата до 80 mg и периодически (напр. на всеки 6 месеца) по време на първата година от лечението. Пациенти, при които се наблюдава повишаване нивата на серумните трансаминази изискват специално внимание. При такива пациенти изследването би трябвало да се повтори незабавно и след това да се извършва по-често. Ако стойностите на серумните трансаминази показват постоянна тенденция към повишаване, особено ако достигнат 3 пъти над горната граница на нормата и персистират, приемът на симвастатин трябва да бъде прекратен. Трябва да се има предвид, че АЛАТ може да се отделя от мускулната тъкан. Поради това, ако АЛАТ се повишава едновременно с КК, това може да означава наличие на миопатия (вижте по-горе *Миопатия/Рабдомиолиза*).

По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на чернодробна недостатъчност, понякога фатална, при пациенти, приемащи статини, включително симвастатин. Ако се появи тежко чернодробно увреждане с кореспондиращи клинични симптоми и/или хипербилирубинемия или жълтеница по време на лечението със симвастатин, лечението трябва незабавно да се прекрати. Ако не бъде открита друга етиология, не започвайте отново лечението със симвастатин.

Лекарственият продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, консумиращи значителни количества алкохол.

Както и при другите антихиперлипидемични лекарства, умерено повишение на нивата на серумните трансаминази (до 3 пъти над горната граница на нормата) са наблюдавани по време на лечението със симвастатин. Тези аномалии, възникнали скоро след началото на терапията, най-често са преходни и не са съпроводени от симптоми, поради което не се налага спиране на лечението.



### Понижена функция на транспортните протеини

Понижената функция на чернодробните транспортни протеини OATP може да увеличи системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Понижената функция може да настъпи като резултат от инхибиране на взаимодействащи си лекарства (например циклоспорин) или при пациенти, които са носители на генотип SLCO1B1 c.521T>C.

Пациентите, носители на генния алел SLCO1B1 (c.521T>C), кодиращ по-малко активния протеин OATP1B1, са с повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът от свързаната с висока доза (80 mg) симвастатин миопатия общо е около 1%, без генетично изследване. Въз основа на проучването SEARCH, при носителите на хомозиготния алел С (наричани също така CC), лекувани с 80 mg, рискът от миопатия е 15% в рамките на една година, докато рискът при носителите на хетерозиготния алел С (СТ) е 1,5%. При пациенти, носители на най-честия генотип (ТТ), съответният риск е 0,3% (вж. точка 5.2). Където е възможно, генетичното изследване за алел С трябва да е част от оценката на съотношението полза-риск, преди предписването на симвастатин в дози от 80 mg на всеки отделен пациент, като високите дози трябва да се избягват при пациентите, които са носители на CC генотипа. Липсата на този ген при генетичното изследване не изключва вероятността за поява на миопатия.

### Захарен диабет

Има данни, че лекарствени продукти от класа на статините повишават кръвната захар и причиняват хипергликемия (която изисква стандартно лечение на диабет) при някои пациенти, които са с висок риск от развитие на диабет. Този риск обаче се компенсира от понижаване на съдовия риск при употребата на статини и поради това не е причина за преустановяване на лечението със статин. При рисковите пациенти (глюкоза на гладно между 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди или хипертония) трябва да се извършва както клиничен, така и биохимичен контрол, съгласно национални препоръки.

### Интерстициална белодробна болест

Има случаи на интерстициална белодробна болест при лечение с някои статини, вкл. симвастатин, особено при дълъг курс на лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). При съмнение за развитие от пациента на интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да бъде прекратено.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на симвастатин при пациенти на възраст от 10 до 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са оценени в едно контролирано клинично проучване при младежи II степен по Танер и нагоре и девойки поне една година след първата менструация. Пациентите, лекувани със симвастатин, са имали профил на безопасност подобен на този при пациенти, 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). При пациенти под 18 годишна възраст, безопасността и ефикасността не са оценявани за период на лечение по-дълъг от 48 седмици и дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни.

Симвастатин не е бил проучван при пациенти под 10 годишна възраст, както и при момичета, които не са имали менструация.

### Помощни вещества

Симвастатин Генерикон 20 mg филмирани таблетки съдържа 149 mg лактоза. Пациенти с наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.





#### 4.5 Взаимодействия 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 лекарствени продукти, 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 лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

##### Фармакодинамични взаимодействия

*Взаимодействия с други липидопонижаващи продукти, които могат да предизвикат миопатия, приемани самостоятелно.*

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 (вижте по-долу Фармакокинетични взаимодействия и точки 4.2 и 4.4). Когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно, няма доказателство, че рискът от развитие на миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всеки отделен продукт. За други фибрати няма налични данни относно лекарствената безопасност и фармакокинетика. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на симвастатин с ниацин в липидомодифициращи дози ( $\geq 1$  g/ден) (вж. точка 4.4).

##### Фармакокинетични взаимодействия

В таблицата по-долу са обобщени препоръките за предписване на взаимодействащи си агенти (допълнителна информация е представена в текста, вижте също точки 4.2, 4.3 и 4.4).

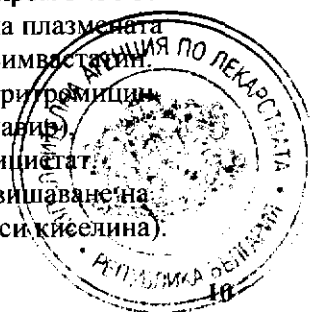


| Лекарствени взаимодействия, свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Взаимодействащи агенти                                                                                                                                                                                                                                                                    | Препоръки при предписване                                                                                                                                                  |
| Мощни СYP3A4 инхибитори, напр:<br>Итраконазол<br>Кетоконазол<br>Позаконазол<br>Вориконазол<br>Еритромицин<br>Кларитромицин<br>Телитромицин<br>ХИВ протеазни инхибитори (напр. нелфинавир)<br>Боцепревир<br>Телапревир<br>Нефазодон<br>Кобицистат<br>Циклоспорин<br>Даназол<br>Гемфиброзил | Противопоказни със симвастатин                                                                                                                                             |
| Други фибрати (освен фенофибрат)                                                                                                                                                                                                                                                          | Да не се превишава дозата от 10 mg симвастатин на ден                                                                                                                      |
| Фузидова киселина                                                                                                                                                                                                                                                                         | Не се препоръчва със статин                                                                                                                                                |
| Ниацин (никотинова киселина) ( $\geq 1$ g/ден)                                                                                                                                                                                                                                            | Не се препоръчва със симвастатин при азиатци                                                                                                                               |
| Амиодарон<br>Амлодипин<br>Верапамил<br>Дилтиазем<br>Елбасвир<br>Гразопревир                                                                                                                                                                                                               | Да не се превишава дозата от 20 mg симвастатин на ден                                                                                                                      |
| 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 надвишават риска (вж. точка 4.4) |
| Тикагрелор                                                                                                                                                                                                                                                                                | Не се препоръчва симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg дневно                                                                                                              |
| Сок от грейпфрут                                                                                                                                                                                                                                                                          | Избягвайте сок от грейпфрут при прием на симвастатин                                                                                                                       |

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху симвастатин

##### Взаимодействия, включващи инхибитори на СYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Силните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от развитие на миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на плазмената концентрация на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечение със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, инхибитори на ХИВ-протеазата (като нелфинавир), боцепревир, телапревир, 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.

Комбинирането с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, ХИВ-протеазни инхибитори (като нелфинавир), боцепревир, талапревир еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нафазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат, е противопоказано, както и с гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.3). Ако лечението с мощни инхибитори на СYP3A4-инхибитори (вещества, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече), е неизбежно, приемът на симвастатин трябва да бъде преустановен за периода на другото лечение (и да се обмисли употребата на алтернативен статин). Комбинацията на симвастатин с други не толкова мощни инхибитори на СYP3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.4) също изисква повишено внимание.

#### *Флуконазол*

Докладвани са редки случаи на рабдомиолиза, свързани 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 тази причина употребата с циклоспорин е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4). Въпреки че механизмът не е напълно изяснен, установено е, че употребата на циклоспорин води до повишаване на площта под кривата (AUC) на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Повишаването на площта под кривата (AUC) на симвастатиновата киселина вероятно частично се дължи на инхибиране на СYP3A4 и/или OATP1B1.

#### *Даназол*

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременното приложение на даназол със симвастатин (вж. точки 4.3 и 4.4); поради тази причина употребата с даназол е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Гемфиброзил*

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, което вероятно се дължи на инхибиране на пътя на глюкоронидацията и/или на OATP1B1 (вж. точки 4.3 и 4.4). Едновременното приложение с гемфиброзил е противопоказно.

#### *Фузидова киселина*

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременната употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Едновременното приложение на тази комбинация може да причини повишаване на плазмените концентрации на двете лекарства. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, които приемат тази комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален край). Ако лечение с фузидова киселина е необходимо, лечението със Симвастатин Генерикон трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### *Амиодарон*

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на амиодарон със симвастатин (вж. точка 4.4). В клинично изпитване, за миопатия се съобщава при 6% от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон. Поради това, при пациенти, които се лекуват едновременно с амиодарон, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 20 mg.

#### *Блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти)*

- *Верапамил*

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременното приложение на верапамил със симвастатин 40 mg или 80 mg (вж. точка 4.4).



фармакокинетично проучване, едновременно приложение с верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи от части на инхибиране на CYP3A4. Поради това, при пациенти, които се лекуват едновременно с верапамил, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 20 mg.

- *Дилтиазем*

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на дилтиазем със симвастатин 80 mg (вж. точка 4.4). При фармакокинетично проучване, едновременно приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибиране на CYP3A4. Поради това, при пациенти, лекувани едновременно с дилтиазем и симвастатин, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 20 mg.

- *Амлодипин*

Пациенти, приемащи едновременно амлодипин и симвастатин, са с повишен риск за развитие на миопатия. При фармакокинетично проучване, едновременно приложение на амлодипин води до 1,6-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина. Поради това, при пациенти, лекувани едновременно с амлодипин и симвастатин, дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 20 mg.

*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 CYP3A4*

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. Едновременно 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).

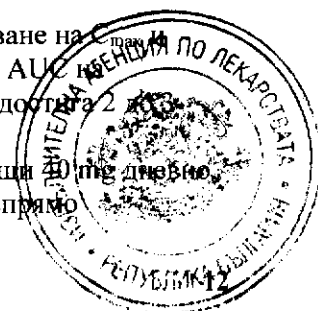
*Ниацин (никотинова киселина)*

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на симвастатин и ниацин в липидомодифициращи дози ( $\geq 1$  g/ден) (никотинова киселина). При фармакокинетично проучване, едновременното приложение на еднократна доза 2 g никотинова киселина с удължено освобождаване с 20 mg симвастатин води до умерено увеличаване на площта под кривата (AUC) на симвастатин и симвастатиновата киселина и в  $C_{max}$  на плазмената концентрация на симвастатиновата 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-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 едновременна употреба на тикагрелор със симвастатин в дози, надвишаващи 40 mg.

#### *Сок от грейпфрут*

Сок 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 води до 1,9-кратно увеличение. Затова приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да се избягва.

#### *Колхицин*

Има случаи на миопатия и рабдомиолиза при едновременното приложение на колхицин със симвастатин при пациенти с увредена бъбречна функция. Препоръчва се стриктно клинично мониториране на пациенти, приемащи тази комбинация.

#### *Даптомицин*

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

#### *Рифампицин*

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4, при пациентите, които са на продължително лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза), може да има загуба на ефекта на симвастатин. При фармакокинетично проучване при здрави доброволци, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за симвастатиновата киселина е намалена с 93% при едновременното приложение на рифампицин.

#### *Ефекти на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти*

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

#### *Перорални антикоагуланти*

При две клинични проучвания – едно при здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролемия, е установено, че симвастатин в дози 20-40 mg дневно предизвиква леко увеличени на ефекта на кумариновите антикоагуланти. Протромбиново време, изразено в INR единици (*International Normalized Ratio*), се повишава от изходното ниво от 1,7 на 1,8 при проучването при доброволци и от 2,6 на 3,4 при проучването с пациенти. Случаи на повишено INR се съобщават много рядко. При пациенти, използващи кумаринови антикоагуланти, протомбиновото време трябва да бъде определено преди започване на лечението със симвастатин и достатъчно често след това в началото на лечението, за да се гарантира липсата на значителни промени в протомбиновото време. След като се установят стабилни нива на протомбиновото време, става възможно този показател да се мониторира на обичайните интервали, препоръчвани обикновено на пациенти, използващи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на симвастатин е променена или лечението се прекъсне, е необходимо да се повтори същата процедура. При пациенти, които не са използвали антикоагуланти, лечението със симвастатин не се свързва с кървене или промени в протомбиновото време.

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

#### *Бременност*

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

Безопасността при бременни не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със симвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за родени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. При анализ на данните, получени от приблизително 200 проследени бременности, които са били изложени



през първото тримесечие на симвастатин или друг подобен HMG-CoA редуктазен инхибитор, е установено, че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази, наблюдавана в 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 сходни HMG-CoA редуктазни инхибитори, се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението на майки със симвастатин може да доведе до намаляване на феталните нива на мевалонова киселина, която е прекурсор на биосинтезата на холестерол. Тъй като атеросклерозата е хроничен процес, прекъсването на терапията с понижаващи липидите лекарства по време на бременност има малко влияние върху дълговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини, симвастатин не трябва да се използва при бременни жени, при жени, които се опитват да забременеят или тези, за които се предполага, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да се преустанови през периода на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точки 4.3 и 5.3).

#### *Кърмене*

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата и поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции при кърмени новородени, жените, приемащи Симвастатин Генерикон не бива 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 (вж. точка 5.3).

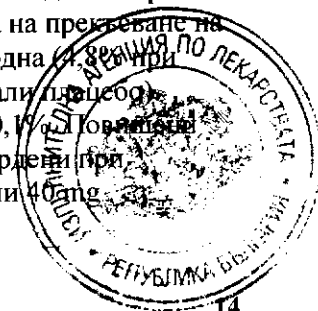
### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на долугиброените нежеланите лекарствени реакции, които са съобщавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетинговия период, е определена въз основа на оценка на честотата им по време на големи и продължителни плацебо-контролирани клинични изпитвания, включително HPS (*Heart Protection Study*) и 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), в които участват съответно 20 536 и 4 444 пациенти (вж. точка 5.1). По време на HPS изпитването са отбелязвани само сериозни нежелани реакции, както и миалгия, повишени нива на серумните трансаминази и КК. По време на 4S изпитването са установени всички нежелани реакции, описани по-долу. Ако честотата при симвастатин е била на по-малка или подобна на тази при плацебо в тези изпитвания и е имало подобни, обясними причинно-свързани спонтанно докладвани събития, тези нежелани лекарствени реакции се категоризирани като "редки".

По време на проучването HPS (вж. точка 5.1), включващо 20 536 пациента, лекувани с 40 mg симвастатин дневно (n = 10269) или плацебо (n = 10267), профилът на безопасност на пациентите, получаващи 40 mg симвастатин и на тези, получаващи плацебо, е сходен по време на продължителността на клиничното проучване (около 5 години). Честотата на прекъсване на терапията поради нежелани лекарствени реакции при двете групи също е сходна. При пациентите, получаващи 40 mg симвастатин и 5,1% при пациентите, получаващи плацебо. Честотата на миопатията при пациентите, получаващи 40 mg симвастатин, е 0,1% (n = 10), а при пациентите, получаващи плацебо, е 0,1% (n = 1). Повишени нива на серумните трансаминази (>3 пъти горната допустима граница, потвърдени при повторен анализ) се наблюдават при 0,21% (n = 21) от пациентите, получаващи 40 mg симвастатин и 0,09% (n = 9) от пациентите, получаващи плацебо.



Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя съгласно следната класификация: Много чести ( $>1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), много редки ( $<1/10000$ ), 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, замаяност, периферна невропатия;

*Много редки:* увреждане на паметта;

*С неизвестна честота:* миастения гравис.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

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

Стомашно-чревни нарушения:

*Редки:* констипация, коремна болка, газове, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения:

*Редки:* хепатит/иктер;

*Много редки:* чернодробна недостатъчност, в някои случаи фатална.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Редки:* кожен обрив, пруритус, алопеция;

*Много редки:* лихеноидни лекарствени ерупции.

Нарушения на очите:

*Редки:* замъглено зрение, нарушено зрение;

*С неизвестна честота:* очна миастения.

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 спазми;

*Много редки:* мускулна руптура;

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

\* в едно клинично проучване, миопатия се развива обикновено при пациенти, лекувани със симвастатин 80 mg на ден в сравнение с пациенти, лекувани със симвастатин 20 mg на ден (1,0% спрямо 0,02%) (вж. точки 4.4 и 4.5).

\*\* 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 персistirат, въпреки прекратяването на лечението със статин; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия без значимо възпаление; подобрение с имunosupresivни 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;

Съобщава се за редки случаи на синдром на свръхчувствителност с един или повече от следните симптоми: ангионевротичен едем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнеа и отпадналост.

#### Изследвания

*Редки:* повишаване нивата на серумните трансаминази (ALT, AST,  $\gamma$ -GT) (вж. точка 4.4), алкалната фосфатаза и серумната КК (вж. точка 4.4).

Повишаване на HbA1c и серумните нива на глюкоза на гладно са съобщавани при статини, включително симвастатин (вж. точка 4.4).

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 година) и отзвучаване на симптомите (медиана 3 седмици).

#### Следните нежелани реакции са наблюдавани при употребата на някои статини:

- нарушения на съня, включващи нощни кошмари;
- сексуална дисфункция;
- захарен диабет: честотата му зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (стойност на кръвна захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, индекс на телесната маса (BMI)  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

#### Педиатрична популация

В 48-седмично проучване, включващо деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки поне една година след първата менструация) от 10 до 17 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 175), профилът на безопасност и поносимост на групата, лекувана със симвастатин, е подобен на този при групата, лекувана с плацебо. Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни. Няма задоволителни данни след една година терапия (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.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

Досега има съобщения за няколко случая на предозиране. Максималната приета доза е била 3,6 g симвастатин. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране.

В случай на предозиране е необходимо да се приложат поддържащи мерки и да се прилагат симптоматични средства.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**





Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата  
АТС код: C10A A01

#### Механизъм на действие

След перорално приложение, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната  $\beta$ -хидроксилна киселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3-метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира конвертирането на HMG-CoA в мевалонат, ранния и скоростноопределящ етап в биосинтезата на холестерола.

Симвастатин понижава както нормалните, така и повишените концентрации на LDL холестерола. LDL холестеролът се формира от липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира предимно от LDL рецепторите с висок афинитет. Понижаването нивата на LDL от симвастатин може да включва както понижаване на концентрацията на VLDL холестерола, така и индуциране на LDL-рецептора, което води до понижен синтез и засилен катаболизъм на LDL холестерола. Нивата на аполипопротеин В също се понижават значително при лечение със симвастатин. В допълнение, симвастатин умерено повишава нивата на HDL-холестерола и понижава нивата на триглицеридите. В резултат от тези промени, отношенията между общия и HDL-холестерола и между LDL и HDL-холестерола са редуцирани.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Повишен риск от коронарно сърдечно заболяване (ИБС) или съществуващо коронарно сърдечно заболяване

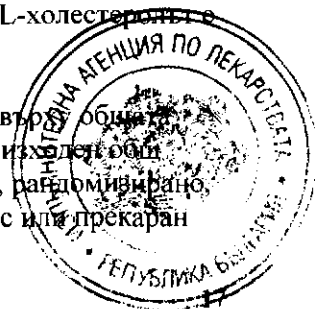
По време на HPS-проучването (*Heart Protection Study*), ефектът от лечението със симвастатин е оценен при 20 536 пациента (на възраст между 40 и 80 години), с или без хиперлипидемия и коронарно сърдечно заболяване, съдова оклузивна болест или захарен диабет. В това проучване, продължило 5 години, участват 10 267 пациента, приемащи симвастатин в дозировка 40 mg на ден и 10 267 пациента, получаващи плацебо. 6793 пациента (около 33%) имат нива на LDL-холестерола под 116 mg/dl; 5 063 пациента (25%) са с нива между 116 mg/dl и 135 mg/dl, а 8 680 пациента (42%) са с нива, по-високи от 135 mg/dl.

Лечението с 40 mg дневно симвастатин, сравнено с плацебо, значително понижава смъртността (1 328 [12,9%] при пациентите, получаващи симвастатин, срещу 1 507 [14,7%] от пациентите, получаващи плацебо;  $p = 0,0003$ ), поради понижаване с 18% на степента на смъртност в резултат от сърдечно заболяване (587 [5,7 %] срещу 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; абсолютната редукция на риска е 1,2%). Понижената смъртност в случаите без сърдечно-съдова етиология няма статистическо значение.

Симвастатин също така намалява риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател, включващ нефаталния инфаркт на миокарда или смърт при ИБС) с 27% ( $p < 0,0001$ ). Симвастатин намалява необходимостта от провеждане на коронарни реваскуларизационни процедури (включително артериален байпас или перкутанна транслуменна коронарна ангиопластика) с около 30% ( $p < 0,0001$ ), както и от периферни и други некоронарни реваскуларизационни процедури с 16% ( $p = 0,006$ ). Симвастатин понижава риска от инсулт с 25% ( $p < 0,0001$ ), като рискът от настъпване на исхемичен инсулт е по-нисък с 30 % ( $p < 0,0001$ ). В допълнение, при подгрупата пациенти, страдащи от диабет, симвастатин понижава риска от поява на макроваскуларни усложнения, вкл. периферни реваскуларизационни процедури (хирургична интервенция или ангиопластика), ампутация на долен крайник или поява на улцерации с 21% ( $p = 0,0293$ ).

Пропорционалното понижаване на честотата на тези събития е подобно при всички изследвани подгрупи пациенти, включително и тези без коронарно, но с цереброваскуларно заболяване или такова на периферните артерии, мъже и жени на възраст под или над 70 г. при включване в проучването, наличие или липса на хипертония, и особено тези, при които LDL-холестеролът е под 3,0 mmol/l при започване на проучването.

В клиничното проучване *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), ефектът от лечението със симвастатин е оценен при 4444 пациенти с ИБС с изходен общ холестерол между 212–309 mg/dL (5,5–8,0) mmol/L. При това мултицентрично, рандомизирано двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, пациентите с ангина пекторис или прекаран



миокарден инфаркт (МИ) са подложени на диета, стандартни грижи и/или симвастатин 20-40 mg дневно (n=2221) или плацебо (n=2223) за период от 5,4 години. Симвастатин намалява риска от обща смъртност с 30% (абсолютното намаление на риска е 3,3%). Рискът от смърт като следствие на коронарно заболяване е редуциран с 42% (абсолютното намаление на риска е 3,5%). Симвастатин също понижава риска от голям коронарен инцидент (смърт от коронарно заболяване заедно с потвърден в болница "тих" нефатален инфаркт на миокарда) с 34%. Освен това симвастатин значително намалява риска от фаталните плюс нефаталните мозъчно-съдови инциденти (инсулт и транзиторни исхемични атаки) с 28%. Не са открити статистически значими разлики между групите по отношение на некардиоваскуларната 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 12064 пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда. Няма значима разлика в честотата на MVE между двете групи; симвастатин 20 mg (n=1553; 25,7 %) спрямо симвастатин 80 mg (n=1477; 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 лечение е 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 съответно 30%, 38%, 41% и 47%. При проучване с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия на лечение със симвастатин 40 mg и 80 mg, средното понижение на триглицеридите е съответно 28% и 33% (плацебо 2%), а средното повишение на HDL холестерола е съответно 13% и 16% (плацебо 3%).

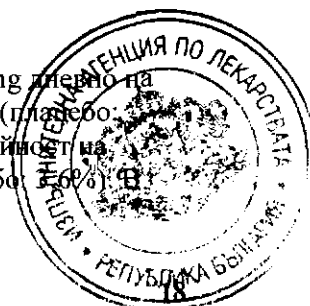
#### Педиатрична популация

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациента (99 младежи II степен по Танер и нагоре и 77 девойки поне една година след първата менструация) на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ), са разпределени да получават симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-C >189 mg/dL. Дозировката на симвастатин (веднъж дневно, вечер) е била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици и 40 mg след това. В продължение на 24-те седмици, 144 пациента са предпочели да продължат терапията и са получавали 40 mg симвастатин или плацебо.

Симвастатин значително намалява плазмените нива на общия LDL-C, триглицериди и апо-B. Резултатите от удължаване на приема до 48 седмици са били сравними с получените при основното проучване.

След 24-седмично лечение се е достигнало средно ниво на LDL-C 124,9 mg/dL (граници 64,0 – 289,0 mg/dL) при групата лекувана с 40 mg симвастатин, отнесено към 207,8 mg/dL (граници: 128,0 – 334,0 mg/dL) при плацебо групата.

След 24-седмично лечение със симвастатин (с дози, повишавани от 10, 20 до 40 mg дневно на интервал от 8 седмици), симвастатин понижава средното ниво на LDL-C с 36,8% (плацебо: 1,1% увеличение от първоначалния), апо-B с 32,4% (плацебо: 0,5%), средната стойност на триглицеридите с 7,9% (плацебо: 3,2%) и средните нива на HDL-C с 8,3% (плацебо: 1,6%).



дългосрочен план ефикасността от лечението със симвастатин при сърдечно-съдови събития при деца с хиперхолестеролемия не са установени.

Безопасността и ефикасността на дози, надвишаващи 40 mg дневно, не е проучена при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. В дългосрочен план ефикасността от лечението със симвастатин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е била установена.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който *in vivo* се хидролизира до съответната  $\beta$ -хидроксикиселина – мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява основно в черния дроб, като степента на хидролиза в плазмата е много малка.

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

### Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира много добре и претърпява значителен “*first-pass*” метаболизъм в черния дроб, в зависимост 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% от дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително за 1-2 часа след прием на симвастатин. Едновременният прием с храна не повлиява степента на абсорбция.

Фармакокинетиката на единична и многократни дози симвастатин показва, че не настъпва кумулиране на лекарствения продукт след многократно дозиране.

### Разпределение

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

### Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5). Основните метаболити на симвастатин, налични в плазмата, са бета-хидроксикиселина и още 4 активни метаболита. След перорална доза на радиоактивно белязан симвастатин е установено, че в рамките на 96 часа 13% се отделят чрез урината, а 60% чрез фекалиите. Намиращите се във фекалиите количества представляват еквиваленти на абсорбирания лекарствен продукт, излъчени в жлъчния сок, както и неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозна инжекция на метаболита бета-хидроксикиселина, неговият полуживот е средно 1,9 часа. Средно около 0,3% от венозната доза се излъчва с урината като инхибитори.

Симвастатиновата киселина се поема активно в хепатоцитите чрез OATP1B1 транспортера.

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP.

### Специални популации

#### SLC1B1 полиморфизъм

Носители на SLC1B1 ген с.521T>C алел имат по-ниска OATP1B1 активност. Средната експозиция (AUC) на главния активен метаболит симвастатинова киселина е 120% в хетерозиготни носители (CT) на алел С и 221% в хомозиготни (CC) носители в сравнение с тази на пациенти, които имат най-често срещания генотип (TT). Алелът С има честота от 18% сред населението на Европа. При пациенти с SLC1B1 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

При конвенционални изпитвания при животни по отношение на фармакодинамика, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност не са установени други



рискове за пациентите, освен тези, които могат да се очакват въз основа на фармакологичния механизъм. При максимално поносими дози при плъхове и зайци, симвастатин не води до фетални малформации и няма ефект върху фертилността, репродуктивната функция или неонаталното развитие.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

лактоза, безводна  
целулоза, микрокристална  
царевично нишесте, прежелатинизирано  
бутилхидроксианизол  
магнезиев стеарат  
талк

#### Филмово покритие

хидроксипропилцелулоза  
хипромелоза  
талк  
титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Не се изискват специални условия за съхранение.

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

PVC/PE/PVDC/ алуминиеви блистери.  
Картонена кутия с 3 броя блистери, 10 таблетки в блистер.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

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

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.  
Hafnerstrasse 211, A-8054 Graz,  
Австрия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. № 20060500



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

Дата на първо разрешаване: 27.09.2006

Дата на последно подновяване: 22.12.2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2023

