

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симвастатин Медика 10 mg филмирани таблетки
Симвастатин Медика 20 mg филмирани таблетки
Симвастатин Медика 40 mg филмирани таблетки

Simvastatin Medica 10 mg film-coated tablets
Simvastatin Medica 20 mg film-coated tablets
Simvastatin Medica 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Симвастатин Медика 10 mg съдържа симвастатин (simvastatin) 10 mg.
Всяка филмирана таблетка Симвастатин Медика 20 mg съдържа симвастатин (simvastatin) 20 mg.
Всяка филмирана таблетка Симвастатин Медика 40 mg съдържа симвастатин (simvastatin) 40 mg.

Помощно вещество с известно действие : лактоза монохидрат

Всяка филмирана таблетка Симвастатин Медика 10 съдържа 65,8 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка Симвастатин Медика 20 съдържа 131,6 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка Симвастатин Медика 40 съдържа 263,3 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Симвастатин Медика 10 mg: бледо розови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис SVN 10 от едната страна и гладки от другата.

Симвастатин Медика 20 mg: бежови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис SVN 20 от едната страна и гладки от другата.

Симвастатин Медика 40 mg: розови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис SVN 40 от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата когато резултатът от диетата и други нефармакологични средства (като упражнения, намаляване на телесното тегло) е недостатъчен.

За лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100031/32/23

Разрешение № 11-2825-7 03-02-2015

Одобрение № /



диетата и други липидо-понижаващи средства (като LDL-афереза) или в случай, че тези средства са неподходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

За намаляване на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с изразени атеросклеротични увреждания на сърдечно-съдовата система или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерола и като допълнително лечение при други рискови фактори и съответно кардиопротективно лечение (виж точка 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката варира от 5 до 80 mg дневно, приеман перорално като еднократна доза вечер. Ако е необходимо коригиране на дозата, това се прави през интервали от не по-малко от 4 седмици, до максималната доза от 80 mg, приемана като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения, които не са постигнали техните терапевтични цели с по-ниски дози и когато се очаква ползите да превъзхождат потенциалните рискове (виж точка 4.4 и 5.1).

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да спазва стандартната, с намалено съдържание на холестерол диета, която да продължи по време на лечението със Симвастатин Медика.

Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, приета еднократно вечер. Пациенти които се нуждаят от изразено понижаване на LDC-C (повече от 45%) могат да започнат с начален прием 20-40 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер. Ако е необходимо да се коригира дозата, то трябва да се провежда, както е посочено по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирани клинични проучвания, препоръчаната доза симвастатин е 40 mg /дневно вечер. При такива пациенти трябва да се използва Симвастатин Медика като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (напр. LDL-афереза) или в случай, че такова лечение е недостъпно.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

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



Придружаваща терапия

Симвастатин Медика е ефективен при монотерапия или в комбинация с жлъчни секвестранти. Приемането на дозата следва да се прави 2 часа преди или 4 часа след прилагането на жлъчен секвестрант.

При пациенти, приемащи фибрати, други освен гемфиброзил (виж точка 4.3) или фенофибрат едновременно със симвастатин, дозата на Симвастатин Медика не трябва да превишава 10 mg дневно.

При пациенти, приемащи Симвастатин Медика заедно с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно (виж точка 4.4 и 4.5).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

Не е необходимо изменение на дозата при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) доза над 10 mg дневно трябва внимателно да се обсъди и при необходимост да се прилага предпазливо.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Употреба при деца и юноши (10-17 години)

За деца и юноши (момчета степен II на пубертета по Tanner и над тази степен и момичета които са най- малко 1 година след получаване на първата им менструация на възраст 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, обичайно препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно вечер. Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета преди започване на лечението със симвастатин: тази диета трябва да бъде продължена и по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителният дозов интервал е от 10 до 40 mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани в съответствие с целта на терапията, което съответства на препоръките на лечение в педиатрията (виж точка 4.4 и 5.1). Промени в терапията трябва да се правят през интервали от 4 седмици и повече.

Опитът със симвастатин при деца в предпуберитетна възраст е ограничен.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или някое от помощните вещества на лекарствения продукт;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено продължително повишаване на серумните трансаминази;
- Бременност и кърмене (виж. точка 4.6.);
- Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP 3A4 (като итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (например нелфинавир) боцепревир, ритонавир).



телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (виж точка 4.4 и 4.5).

- Едновременно приложение на симвастатин с гемфиброзил, циклоспорин или даназол (виж точка 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Симвастатин, подобно на другите инхибитори на (HMG-CoA)-редуктазата, в редки случаи може да предизвика миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване на нивото на креатинкиназата (СК повече от 10 пъти над горната граница на нормалните стойности (ULN)). Понякога миопатията протича под форма на рабдомиолиза с 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 може да се повиши при високи нива на HMG-CoA-редуктазни инхибитори в плазмата.

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 на това лечение поне 4 години, случаите на миопатия са 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 мониторирани и някои лекарства, които биха предизвикали взаимодействия са били изключени.

Определяне на креатин киназата

Креатин киназата (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 ($>5 \times \text{ULN}$), 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 симвастатин е увеличена, трябва да бъдат уведомени за риска от развитие на 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 изходната реферетна стойност, нивата на СК трябва да се измерят преди започване на лечението в следните случаи:

- Пациенти в старческа възраст (възраст > 65 години);
- Женски пол;
- Бъбречно увреждане;



- Неовладян хипотиреоидизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- Предходни случаи 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 СК нивата са значително по-високи от нормалните стойности ($>5 \times \text{ULN}$), подобно лечение не трябва да бъде започвано.

По време на лечението

Ако по време на лечението 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 ($>5 \times \text{ULN}$) при отсъствие на физическо натоварване, лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори 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 преустановено.

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

В най-голяма степен миопатията е наблюдавана при пациенти лекувани с доза 80 mg.

(виж точка 5.1) Препоръчва се периодично измерване на СК, тъй като това може да бъде полезно за установяване на субклинични случаи на миопатия. Въпреки това, няма сигурност, че това мониториране може да предотврати миопатията.

Лечението със статини трябва да бъде временно спряно няколко дни преди голяма хирургическа интервенция или при поява на сериозни медицински или хирургически последици.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикана от лекарствени взаимодействия (виж точка 4.5)

Рискът от развитие на миопатия или рабдомиолиза се увеличава значително при едновременното прилагане на симвастатин със силни инхибитори на CYP3A4 (като итраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (например нелфинавир) боцепревир, телапревир, нефазодон, както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Употребата на тези медицински продукти е противопоказана (виж точка 4.3).

Рискът от развитие на миопатия или рабдомиолиза се увеличава и при едновременно приложение на амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с някои дози симвастатин (виж точка 4.2 и 4.5). Рискът от развитие на миопатия включително и рабдомиолиза може да се увеличи при



едновременно приложение на фузидова киселина със статини (виж точка 4.5).

Поради това по отношение на инхибиторите на CYP3A4, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, HIV-протеазни инхибитори (като нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е протовопоказана (виж точки 4.3 и 4.5). В случай, че се налага лечение със силни инхибитори на CYP3A4 (активни вещества които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) приемът на симвастатин трябва да се преустанови (и обсъди употребата на алтернативен статин) за периода на курса на лечение. Освен това е необходимо повишено внимание при комбиниране на симвастатин с други по-слаби инхибитори на CYP3A4 като флуконазол верапамил, дилтиазем (виж точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

Употребата на симвастатин с гемфиброзил е противопоказана (виж точка 4.3) Поради повишения риск от миопатия и рабдомиолиза, дневната доза на Симвастатин Медика не трябва да превишава 10 mg при пациенти, които получават други фибрати с изключение на фенофибрат (виж точка 4.2 и 4.5). Трябва особено внимание при предписване на фенофибрат със симвастатин, тъй като последните могат да предизвикат миопатия и когато се прилагат самостоятелно.

Симвастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с фатален изход) при пациенти получаващи тази комбинация (виж точка 4.5). При пациенти, които системния прием на фузидова киселина се счита като съществен, лечението със статин трябва да бъде прекъснато по време на приема на фузидова киселина. Пациентът трябва да бъде посъветван да търси медицинска помощ незабавно, ако получи симптоми на мускулна слабост, болка или повишена чувствителност. Терапията със статин може да бъде възстановена 7 дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато продължителното системно лечение с фузидова киселина се налага, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на симвастатин и фузидова киселина, трябва да се обсъжда случай по случай и под непосредствено медицинско наблюдение.

Трябва да се обърне внимание при предписване на фенофибрат или ниацин ($\geq 1g$ дневно) със симвастатин, тъй като двете лекарства, приемани поотделно, могат да доведат до развитие на миопатия.

Трябва да се избягва комбинираното приложение на симвастатин в дози по- високи от 20 mg дневно при пациенти, получаващи амиодарон, амлодипин верапамил или дилтиазем (виж точка 4.2 и 4.5).

Пациентите, приемащи други лекарства, имащи умерен инхибиращ ефект върху CYP3A4, лекувани със симвастатин, особено в по- високи дози, могат да повишат риска от миопатия. Когато едновременно се предписва симвастатин с умерен инхибитор на CYP3A4 (активни вещества които повишават AUC приблизително 2-5 пъти) е необходимо уточняване на дозата на



симвастатин. За някои умерени инхибитори на CYP3A4 например дилтиазем се препоръчва максимална доза на симвастатин от 20 mg (виж точка 4.2).

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са съпътствали едновременното приложение на HMG-CoA-редуктазни инхибитори и липидопонижаващи дози ($>1\text{g/дневно}$) от ниацин

(никотинова киселина), всеки един от които може да предизвика миопатия, даден самостоятелно.

Лекари, които провеждат комбинирана терапия със симвастатин и липидопонижаващи дози ($>1\text{g/дневно}$) от ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценяват съотношението полза / риск и грижливо да наблюдават пациентите за симптоми на мускулна болка, чувствителност и слабост, особено по време на началните месеци на лечението и когато дозата на всяко от лекарствата се повишава.

В един междинен анализ на продължаващо проучване за клиничния резултат от независим комитет по безопасност е установено, по- висока честота на миопатия при китайци, лекувани с 40 mg симвастатин и никотинова киселина/ ларопипрат 2000 mg/40 mg. Следователно е необходима предпазливост при лечение на китайци със симвастатин с дози 40 mg или по- високи, едновременно предписани с липидопонижаващи дози

($>1\text{g/дневно}$) от ниацин (никотинова киселина или продукти съдържащи ниацин. Тъй като риска от миопатия от статини е дозо- зависим, използването на симвастатин 80 mg с

с липидопонижаващи дози ($>1\text{g/дневно}$) от ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин не се препоръчва на китайски пациенти. Не е известно дали съществува повишен риск от миопатия при други пациенти от Азия, лекувани със симвастатин при едновременно приложение на липидопонижаващи дози ($>1\text{g/дневно}$) на ниацин (никотинова киселина) или продукти съдържащи ниацин.

Ефекти върху черния дроб

При клинични проучвания на възрастни пациенти, приемащи симвастатин е наблюдавано постоянно нарастване (стойности над 3 пъти повече от горната граница на нормата) на серумните трансаминази. При прекъсване или преустановяване на лечението със симвастатин нивата на серумните трансаминази обикновено се понижават до изходните стойности.

Преди започване на лечението и след това се препоръчва изследване на чернодробната функция, особено когато е клинично показано. При пациенти, които приемат дози до 80 mg трябва да се провеждат допълнителни тестове преди титриране на дозата, след титриране до 80 mg и периодично след това (напр. веднъж на половин година) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, 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 повишаването е повече от три пъти над горната граница на нормата и е трайно, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено. Отбележете, че ALAT може да се отдели от мискули. Следователно повишен ALAT със СК може да предизвика миопатия (виж Миопатия/Рабдомиолиза).



Има оскъдни постмаркетингови съобщения за фатална и нефатална чернодробна недостатъчност при болни приемащи статини включително симвастатин. Ако по време на лечение със симвастатин се проявят сериозни чернодробни увреждания с клинични симптоми като хипербилирубинемия или жълтеница, терапията незабавно се прекъсва. Ако не се намери друга причина, не подновявайте лечението със симвастатин.

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

Както и при други липидо-понижаващи средства, при лечение със симвастатин има съобщения за умерено повишаване на серумните трансаминази. Тези промени възникнали скоро след започване на терапията със симвастатин са преходни, не се придружават от клинични прояви и не изискват прекъсване на лечението.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините са клас лекарства, които повишават кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изискват подходящи мерки както при диабет. Този риск, обаче се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечението със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациенти, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol/L, ITM. 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), следва да се назначат клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

Интерстициална белодробна болест

Единични случаи на интерстициална белодробна болест са описани при някои статини, включително симвастатин, особено при продължителни лечение (виж точка 4.8) Клиничните прояви на състоянието са свързани с задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). При съмнение за развитие на интерстициална белодробна болест на фона терапия със статини, лечението трябва да бъде спряно.

Употреба при деца и юноши (10-17 години)

Безопасността и ефективността на симвастатин при пациенти на възраст 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е преценена при контролирано клинично проучване при подрастващи момчета степен II на пуберитет по Tanner и момичета които са най- малко 1 година след получаване на мензис. Пациентите лекувани със симвастатин са имали най-общо сходен профил на нежелани реакции в сравнение с пациентите на плацебо. Дози по- високи от 40 mg не са проучвани при тази популация, В това ограничено контролирано проучване не е имало откриваеми ефекти върху растежа или сексуалното съзряване при подрастващите момчета и момичета или някакъв ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичета (виж точка 4.1, 4.8, 5.1) Подрастващите момичета трябва да бъдат консултирани за подходящи контрацептивни методи, докато са на лечение със симвастатин. (виж точка 4.3, 4.6). При пациенти



на възраст < от 18 години, ефективността и безопасността не са проучени за период на продължителност, повече от 48 седмици както не са известни и дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуално и сексуално съзряване. Ефектът на Симвастатин не е проучен при пациенти на възраст по-малко от 10 години, както и в препуберитетния период при момичета и момчета.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми на непоносимост на галактоза, лактазен дефицит или лоша резорбция на глюкоза и галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Понижена функция на транспортните протеини

Понижената функция на чернодробните OATP-транспортери (транспортни протеини) може да увеличи системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Понижена функция може да се наблюдава в резултат на инхибиране от взаимодействащи лекарства (напр. циклоспорин) или при пациенти, които са носители на генотип SLCO1B1 c.521T>C.

Пациентите, носители на ген SLCO1B1, алел (c.521T>C) кодиране за по-слабо активен OATP1B1 протеин имат повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът високата доза (80 mg) симвастатин да бъде свързана с миопатия е около 1 % по принцип, без генетични тестове. Въз основа на резултатите от изследването при проучването, хомозигота С алел транспортери (наричани също CC), лекувани с 80 mg, имат 15 %-ен риск от миопатия в рамките на една година, докато рискът при хетерозиготни С алели (СТ) е 1,5 %. Съответният риск е 0,3 % при пациенти, които имат най-често срещания генотип (ТТ) (вж. раздел 5.2). Където е възможно, определянето на генотипа за присъствие на алела С трябва да се счита като част от оценката на съотношението „полза-риск“, преди да се предписва 80 mg симвастатин на отделни пациенти, а високите дози да се избягват при тези, за които е установено, че са носители на CC генотип. Обаче, липсата на този ген при определяне на генотипа не изключва факта, че все пак може да се случи миопатия.

4.5. Взаимодействия с лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Проучвания за взаимодействия са извършени само с възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с други липидо-понижаващи 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 (виж по-долу, фармакокинетични



взаимодействия и точки 4.2 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 отделен продукт. За другите фибрати няма налични данни относно лекарствената безопасност и фармакокинетика. Честотата на случаите на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на симвастатин с липидопонижаващи дози (≥ 1 g дневно) на ниацин (виж точка 4.4)

Фармакокинетични взаимодействия

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

Взаимодействие с лекарствени продукти свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза

Взаимодействащ лекарствен продукт	Препоръки за предписване
<i>Силни инхибитори на CYP3A4:</i> Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV-протеазни инхибитори (напр. Нелфинавир) Боцепривир Телпаревир Нефазодон Циклоспорин Даназол Гемфиброзил	Противопоказани със симвастатин
Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Да не се надвишава доза от 10 mg симвастатин дневно
Фузидова киселина	Не се препоръчва със симвастатин
Амиодарон Амлодипин Верапамил Дилтиазем	Да не се надвишава доза от 20 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. Силните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от развитие на миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата по време на лечение със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, инхибитори на HIV-протеазата (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир и нефазодон. 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.

Поради това комбинацията с итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) боцепревир, телапревир еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нафазодон са противопоказани, както и гемфиброзил, циклоспорин, и даназол (виж точка 4.3) Ако лечението със силни инхибитори на CYP3A4 (вещества които повишават AUC 5 кратно или повече) е неизбежно, лечението със симвастатин трябва да се прекъсне (и да се обсъди алтернативна терапия с друг статин) за курса на лечение. Комбинацията на симвастатин с други по-слаби инхибитори на CYP3A4 като флуконазол, верапамил и дилтиазем изисква също повишено внимание (виж точка 4.2 и 4.4).

Флуконазол

Има малко съобщения за рабдомиолиза свързана с едновременно приложение на симвастатин с флуконазол (виж точка 4.4)

Циклоспорин

Рискът от развитие на миопатия/рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин със симвастатин; поради това употребата с циклоспорин е противопоказана (виж точка 4.2 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. Повишаването на AUC на симвастатиновата киселина се дължи вероятно от части на инхибирането на CYP3A4.

Даназол

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол със симвастатин, поради това употребата с даназол е противопоказана (виж 4.2 и 4.4).



Гемфиброзил

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибирането на пътя на глюкоронидацията (виж точка 4.2 и 4.4). Едновременното приложение с гемфиброзил е противопоказано.

Фусидова киселина

Рискът от развитие на миопатия включително рабдомиолиза може да се увеличи при едновременно приложение на фусидова киселина и статини, включително на симвастатин.

Едновременното приложение на тази комбинация може да предизвика повишаване на плазмената концентрация на двете активни вещества. Механизмът на това взаимодействие (дали това е резултат на фармакодинамика или фармакокинетика, или двете) все още не е известно. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) при пациенти получаващи тази комбинация. Ако лечението с фусидова киселина е наложително, лечението със симвастатин трябва да бъде прекъснато за периода на лечението с фусидова киселина.

Амиодарон

Рискът от развитие на миопатия/рамбдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на симвастатин с амиодарон (вж т. 4.4.). В текущо клинично проучване за миопатия се съобщава при 6% от пациентите приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон. Дозата на симвастатин не трябва да превишава 20mg /на ден при едновременно лечение с амиодарон

Блокери на калциевите канали

Верапамил

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

Дилтиазем

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приемане на дилтиазем и симвастатин в дози 40 и 80 mg (виж точка 4.4). В едно фармакокинетично изпитване едновременното прилагане на дилтиазем предизвиква 2,7-пъти увеличаване експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4.

Поради това при пациенти, приемащи едновременно лечение с дилтиазем дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 20mg,



Амлодипин

При пациенти на едновременно лечение с амлодипин и симвастатин има повишен риск от миопатия. В едно фармакокинетично клинично проучване е установено, че при едновременно приложение на амлодипин се предизвиква 1,6 пъти увеличение експозицията на симвастатинова киселина. Затова при пациенти, приемащи едновременно лечение с амлодипин, дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.

Умерени инхибитори на CYP3A4

Пациенти които приемат други лекарства, които имат умерен инхибиторен ефект върху CYP3A4 едновременно със симвастатин, особено в по- високи дози, могат да имат повишен риск от миопатия (виж точка 4.4).

Ниацин (никотинова киселина)

Редки съобщения на миопатия/рабдомиолиза се свързват с едновременното приложение на симвастатин с липидопонижаващи дози (≥ 1 g/дневно) ниацин (никотинова киселина). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на единична доза от 2 g на никотинова киселина с удължено освобождаване със симвастатин 20 mg, предизвиква умерено повишаване на AUC на симвастатин и симвастатинова киселина и C_{max} на симвастатиновата киселина.

Сок от грейпфрут

Сок от грейпфрут съдържа компоненти, които инхибират 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 съобщения за миопатия и рабдомиолиза при едновременно приложение на колхицин и симвастатин при болни с бъбречна недостатъчност. При такива пациенти се препоръчва внимателно клинично мониториране.

Рифампицин

Тъй като рифампицин е силен индуктор на CYP3A4, при пациенти подложени на дългосрочна терапия с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) може да се намали ефикасността на симвастатин. При фармакокинетично проучване при здрави доброволци, областта под кривата (AUC) за симвастатиновата киселина е намалена с 93% при съпътстващо приложение на рифампицин.



Ефект 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 P4503A4.

Перорални антикоагуланти

При 2 клинични проучвания - едно при здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролемия е установено, че симвастатин в доза 20 - 40 mg дневно предизвиква леко увеличение на ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време изразено в INR единици (International Normalized Ratio) се повишава в сравнение с изходното ниво 1,7 на 1,8 при проучването при здрави доброволци и при проучването с пациенти от 2,6 на 3,4. Съобщения за случаи на повишено INR са много редки. При пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на лечението със симвастатин и да се определя достатъчно често по време на ранната фаза на лечението, за да се гарантира липсата на значителни промени на този показател. След като се установят стабилни нива на протромбиновото време става възможно този показател да се мониторира на обичайните интервали, препоръчвани обикновено на пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на симвастатин се променени или лечението се прекъсне, е необходимо да се повтори същата процедура. При пациенти, които не са използвали антикоагуланти, лечението със симвастатин не е свързано с кървене или промени в протромбиновото време.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Симвастатин Медика е противопоказан по време на бременност. (виж 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 първото тримесечие на симвастатин или друг подобен 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 2,5кратно или по-голямо увеличение на вродените аномалии спрямо общият 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 мевалонат, който е прекурсор на биосинтезата на холестерол.

Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на лечение с лекарствени продукти намаляващи липидите по време на бременност, би трябвало да има малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини



Симвастатин Медика не трябва да се използва от бременни жени или такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със Симвастатин Медика трябва да бъде преустановено през периода на бременността или докато не се установи, че жената не е бременна (виж точки 4.3 и 5.3)

Кърмене

Не е известно дали симвастатин 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 този лекарствен продукт, не трябва да кърмят (виж 4.3.).

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин Медика 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 в постмаркетинговите проучвания. Има редки съобщения за световъртеж

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени по време на клиничните проучвания и/или постмаркетинговите наблюдения се категоризират на базата на оценка на тяхната честота в обширни, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания включително:

Heart Protection Study (HPS) и *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, респективно с 20 536 и 4 444 пациенти (виж точка 5.1). При HPS са отбелязани само сериозните нежелани лекарствени реакции като миалгия, увеличение на серумните трансаминази и СК. При 4S всички описани по-долу нежелани реакции са отбелязани. В случаите когато честотата на нежеланите реакции в групата със симвастатин е по-ниска или подобна на тази в групата на плацебо в тези проучвания и е наблюдавана подобна честота при спонтанните съобщения със сходна причинно-следствена връзка, тези нежелани лекарствени реакции са категоризирани като "редки".

При HPS (виж точка 5.1) включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg /дневно симвастатин (n=10 269) или плацебо (n=10 267), профилите на безопасност са сравнени между пациентите лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти, приемали плацебо в рамките на средно 5 години от проучването. Честотата на прекъсване поради нежелани реакции е сравнима (4,8% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1% при пациенти, приемащи плацебо). Честотата на миопатия е < 0,1% при пациенти лекувани със симвастатин 40 mg. Повишени трансаминази (>3x ULN, потвърдени чрез повтаряне на теста) се съобщават при 0,21% (n=21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 0.09% (n=9) от пациентите, приемащи плацебо.



Честотата на нежеланите реакции се класифицира по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия

Психични нарушения

Много редки : безсъние

С неизвестна честота: депресия

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, замаяност, парестезии, периферна невропатия.

Много редки: нарушение на паметта

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота: интерстициална белодробна болест (виж точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: констипация, коремна болка, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит /жълтеница

Много редки: фатална и нефатална чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, сърбеж, алоpecia

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: миопатия * (вкл. миозит) рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4) мигалгия, мускулни крампи

*При клинични проучвания миопатия се среща по- често при пациенти лекувани със симвастатин 80 mg на ден в сравнение с тези лекувани с 20mg/ на ден (1,0% към 0,02 % съответно) (виж точка 4.4 и 4.5)

С неизвестна честота: тендинопатия, понякога усложнена с руптура

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: астения

Рядко се съобщава за синдром на свръхчувствителност със следните прояви: ангиоедем, лупус- подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска



зачервявяне, диспнея и отпадналост.

Изследвания (промени в лабораторните показатели:)

Рядко са наблюдавани значително и продължително повишаване на нивата на серумните трансаминази: аланин- аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, гама-глутамилтранспептидазата (виж точка 4.4) повишаване на нивата на серумната креатинкиназа (СК), и алкалната фосфатаза. (виж точка 4.4)

Има съобщения за повишаване на HbA1c и серумното ниво на глюкозата на гладно при приложение на статини вкл. симвастатин.

Има малко съобщения при постмаркетингови наблюдения за когнитивни нарушения (напр. загуба на паметта, лесно забравяне, амнезия, влошаване на паметта, обърканост) при приложение на статини вкл. симвастатин. Тези съобщения са нетежки и обратими състояния след спиране на лечението, с различно време на продължителност на симптомите (1 ден до година) и възстановяване (средно до 3 седмици)

Допълнително са съобщени следните нежелани реакции при приложение на някои статини:

- нарушение на съня, включително кошмари
- сексуална дисфункция
- захарен диабет: честотата зависи от наличие или липса на рискови фактори (кръвна захар на гладно $>5,6 \text{ mmol/L}$, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония.

Деца и юноши (10-17 години)

В едно 48 седмично клинично проучване включващо деца и юноши (момчета степен II по Tanner и повече и момичета които са най- малко 1 година след първи мензис) на 10-17 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n= 175$) се установява, че профила на поносимост е най- общо подобен на този от групата третирана с плацебо.

Дългосрочният ефект върху физическото, интелектуално и сексуално съзряване не е проучен. Понастоящем няма достатъчно достъпни данни след едногодишно лечение (виж точки 4.2, 4.4, 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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9. Предозиране

Досега има съобщения за няколко случая на предозиране.

Максимално приетата доза в тези случаи е 3,6 g. Пациентите са се възстановили без последствия.

Няма специфично лечение в случай на предозиране.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на HMG-CoA редуктазата

АТС код: C10 AA 01

Механизъм на действие

След перорално приложение симвастатин който е неактивен лактон, се разгражда до бета-хидрокси киселина. Тя е основен метаболит и инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарилкоензим А (HMG-CoA) редуктазата, ензим катализиращ ранната и скоростноопределяща фаза от биосинтеза на холестерола.

Фармакодинамични ефекти

При клинични проучвания е установено, че симвастатин намалява еднакво нормалните и повишени нива на LDL -холестерола. LDL (low-density lipoprotein) се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) (very-low-density lipoprotein) 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 лечение със симвастатин.

В допълнение на това симвастатин увеличава умерено нивата на HDL- холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношенията на общия към HDL C и LDL-C към HDL-C намаляват.

Клинична ефикасност и безопасност

Висок риск от коронарно сърдечно заболяване (ИБС) или съпътстващо коронарно сърдечно заболяване

В *Heart Protection Study* (HPS), ефектът от лечение със симвастатин е оценен при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години) с или без хиперлипедимия 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 116mg/dL; 5063 пациенти (25%) са били с нива между 116mg/dL и 135mg/dL; 8680 пациенти (42%) са били с нива по-високи от 135mg/dL.



Лечението със симвастатин 40 mg дневно, сравнено с прием на плацебо значително намалява риска от смъртност (1328 (12,9%) при пациенти приемащи симвастатин срещу 1507 (14,7%) пациенти, приемащи 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 извънсърдцови причини не достига статистическа значимост. Симвастатин също така намалява риска от тежки коронарни инциденти (съставна крайна точка, която включва: 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 инсулт 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 развитие на макроваскуларни усложнения, включително периферни реваскуларизиращи процедури (оперативни интервенции или ангиопластика), намалява честотата на ампутация на крайниците или улцерации на подбедриците с 21% ($p=0,0293$).

Пропорционалното намаление на честотата на събитията е подобно при всички проучени 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* (4 S), ефектът на лечението със симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациенти с коронарно сърдечно заболяване и изходни стойности на общия холестерол между 212-309mg/dL (5,4-8,0 mmol/L). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, пациентите с ангина или с прекаран инфаркт на миокарда са лекувани с диета, стандартни грижи и/или симвастатин 20-40 mg дневно ($n=2221$) или плацебо ($n=2223$) за средна продължителност от 5,4 години. Рискът от смърт, като следствие на коронарно заболяване беше 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 не сърдечно-съдов характер не е установена статистическа значима разлика между групите.

Проучването (SEARCH) на ефективността от допълнително редуциране на холестерол и хомоцистеин преценява ефекта от лечение на симвастатин (Zocor) 80 mg срещу 20 mg (средно проследяване 6,7 години) върху големи съдови инциденти (дифинирани като: фатална коронарна сърдечна болест, нефатален миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизационна процедура)



нефатален или фатален инсулт, или периферна реваascularизационна процедура) при 12.064 пациенти с анамнеза са миокарден инфаркт. Не е имало статистически значима разлика в честотата на големите съдови инциденти между двете групи; Zocor 20 mg (n=1553;25,7 %) срещу Zocor 80mg (n=1477;24.5%); RR 0.94, 95% CI: 0,88 до 1,01. Абсолютната разлика на LDL-C между двете групи по време на курса на проучването е бил $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Профилите на безопасност между двете проучвани групи са били сходни с изключение на това, че честотата на миопатия при пациентите на Zocor 80 mg е била приблизително 1,0% сравнена с 0,02 % при пациентите получаващи 20 mg. Приблизително половината от случаите с миопатия са се проявили по време на първата година от лечението. Честотата на миопатия по време на всяка следваща година от лечението е била приблизително 0,1%.

Педиатрична популация

Клинични проучвания при деца и юноши (10-17 години)

В едно двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване върху 175 пациенти (99 момчета с II степен на пубертет по Tanner и 76 момичета които са най-малко 1 година след получаване на мензис) на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са включени на симвастатин или плацебо за 24 седмици (основно проучване). Включването в проучването е изисквало изходно ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и най-малко един родител с ниво на LDL-C > 189 mg/dL. Дозировката на симвастатин (веднъж дневно вечер) е била 10mg за първите 8 седмици, 20 mg за вторите 8 седмици и 40 mg след това. В продължение на 24 седмици, 144 са избрани пациенти да продължат лечението със симвастатин 40mg или плацебо.

Zocor (симвастатин) сигнификантно е понижил плазмените нива на LDL-C, TG, и ApoB.

Резултатите получени след лечение в продължение на 48 седмици са били сравними с тези наблюдавани в основното проучване. След 24 седмично лечение средната достигната стойност на LDL-C е била 124,9 mg/dL (варираща от 64,0-289,0 mg/dL) в групата на Zocor 40 mg в сравнение с 207,8 mg/dL (варираща от 128,0- 334,0 mg/dL) в групата на плацебо.

След 24 седмично лечение със симвастатин (с нарастващи дози от 10, 20 и достигащи до 40 mg на 8 седмични интервали), Симвастатин е намалил LDL-C средно с 36,8 %

(плацебо: 1,1% нарастване от изходната стойност), ApoB с 32,4% (плацебо: 0,5 %) и триглицериди средно с 7,9% (плацебо: 3,2%) и е увеличил нивото на HDL-C средно с 8,3 % (плацебо: 3,6%).

Дългосрочните ползи от симвастатин за кардиоваскуларни инциденти при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са неизвестни.

Безопасността и ефективността на симвастатин в дози над 40 mg дневно не е проучена при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Дългосрочната ефективност от лечение със симвастатин в детска възраст за намаляване на морбидитета и морталитета като възрастни не е установена.



Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

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

5.2. Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетичните свойства на симвастатин са изследвани при възрастни. Фармакокинетични данни при деца и подрастващи не са извършени

Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира много добре и претърпява значителна "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% от дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително за 1-2 часа след приемането на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява степента на абсорбция.

Фармакокинетиката на единична или многократни дози показва, че лекарственият продукт не се натрупва след многократно прилагане

Разпределение

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

Биотрансформация

Симвастатин е субстрат на CYP3A (виж точки 4.3 и 4.5). Най-важните метаболити на симвастатин, налични в плазмата са бета-хидроксикиселина и още 4 активни метаболита.

Елиминиране

Симвастатин се поема активно в хепатоцитите от транспортера OATP1B1.

Специални популации

Носителите на гена SLCO1B1 алел c.521T > C имат по-слаба OATP1B1 дейност. Средната експозиция (AUC) на главния активен метаболит, симвастатиновата киселина, е 120 % в хетерозиготни носители (CT) на алел C и 221 % в хомозиготни (CC) носители в сравнение с тези на пациенти, които имат най-обичайния генотип (TT). Алелът C има честота от 8 % сред



европейското население. При пациенти с полиморфизъм SLCO1B1 съществува риск от повишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. раздел 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 са установени други рискове за пациентите, освен тези, които могат да се очакват въз основа на фармакологичния механизъм. При максимално поносими дози при плъхове, както и при 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

Сърцевина на таблетката

Лактоза

Микрокристална целулоза

Прежелатинизирано нишесте

Аскорбинова киселина

Лимонена киселина монохидрат

Бутилхидроксанизол

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хидроксипропил целулоза

Хипромелоза

Титанов диоксид (E 171)

Талк

Железен оксид червен (E 172) – за 10 mg, 20 mg, 40 mg

Железен оксид черен (E 172) – за 10 mg, 20 mg

Железен оксид жълт (E 172) – за 10 mg, 20 mg

6.2. Несъвместимости

Не са известни



6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC /Al фолио съдържащ 10 таблетки. Всяка картонена кутия съдържа три блистера, заедно с инструкцията за употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

МЕДИКА АД
БУЛ "КНЯЗ АЛ.ДОНДУКОВ" № 82
СОФИЯ 1504
БЪЛГАРИЯ

Телефон 96 00 330

Факс: 96 00 324

E-mail: sofia@medica.bg

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Симвастатин Медика 10 mg филмирани таблетки 20100031/21.01.2010

Симвастатин Медика 20 mg филмирани таблетки 20100032/21.01.2010

Симвастатин Медика 40 mg филмирани таблетки 20100023/11.01.2010

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

Симвастатин Медика 10 mg филмирани таблетки - 21.01.2010

Симвастатин Медика 20 mg филмирани таблетки - 21.01.2010

Симвастатин Медика 40 mg филмирани таблетки - 11.01.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2015 г.

