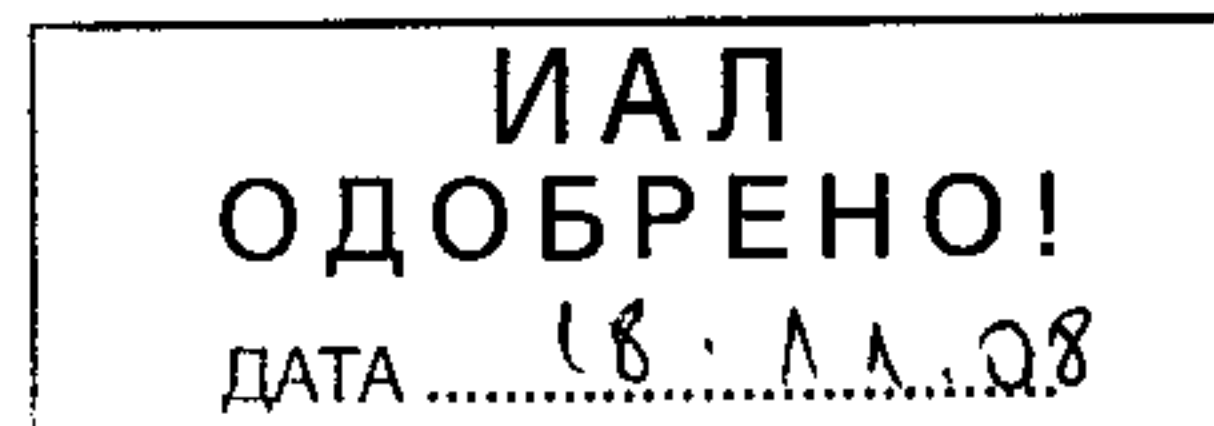


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХОЛЕСТА 10 mg филмирани таблетки  
ХОЛЕСТА 20 mg филмирани таблетки  
ХОЛЕСТА 40 mg филмирани таблетки



### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg, 20 mg или 40 mg simvastatin.

Виж 6.1. за помощните вещества в състава.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

\* Филмирани таблетки

Кръгли, двойно-изпъкнали розово-червени филмирани таблетки с разделителна линия от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- **Хиперхолестеролемия**

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия като допълнение към диетичния режим в случаите, когато диетата и друго нелекарствено лечение не дават очакваните резултати.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диетичния режим и друго лечение, понижаващо липидемията, както и в случаите, когато такова лечение не е подходящо.

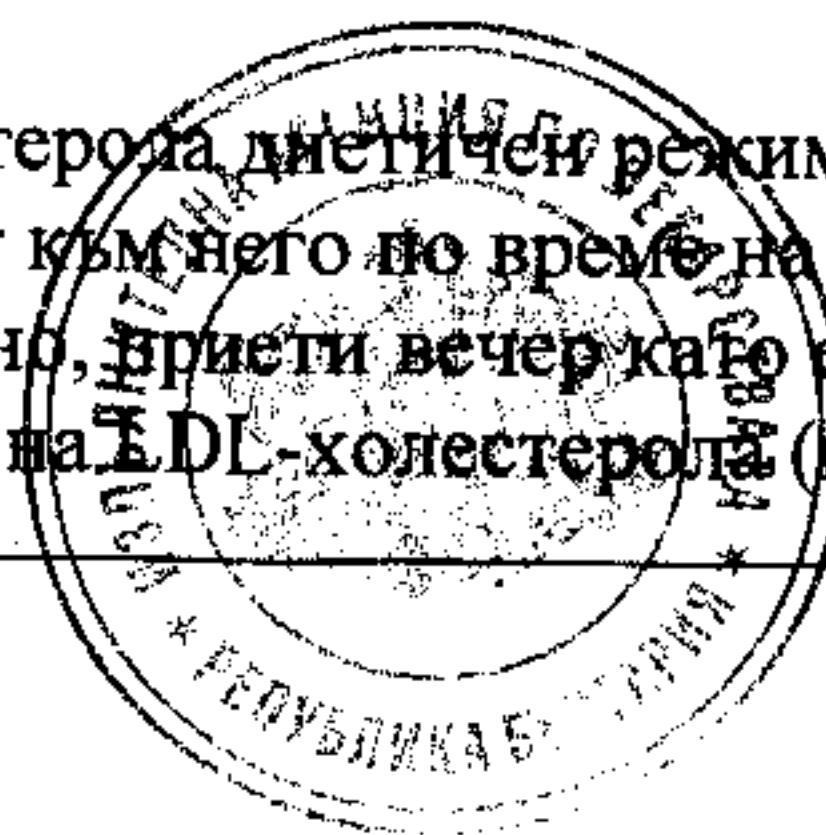
- **Превенция на сърдечно-съдови усложнения**

За понижаване на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови усложнения при пациенти с манифестна атеросклеротична сърдечно-съдова болест или захарен диабет с нормални, както и с повишени нива на холестерол като начин за намаляване на рисковите фактори и като допълнение към друга кардиопротективна терапия.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### **Хиперхолестеролемия**

Пациентите трябва да спазват стандартен, понижаващ холестерола диетичен режим преди назначаването на Холеста и да продължават да се придържат към него по време на лечението. Препоръчителната стартова доза е 10-20 mg дневно, приети вечер като единична доза. Пациенти, които се нуждаят от значително редуциране на LDL-холестерола (повече от



45%) могат да започнат с 20-40 mg дневно, приети еднократно вечер. Корекции на дозата могат да се правят на интервали от 4 седмици или по-дълги.

**Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

Препоръчителната доза за пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 40 mg дневно вечер Холеста или 80 mg дневно, разделени на 3 приема, както следва: първи прием за деня 20 mg, втори прием - 20 mg и вечерна доза - 40 mg.

**Превенция на сърдечно-съдови усложнения**

При пациенти с висок риск на коронарна болест (с или без хиперлипидемия) обичайната доза Холеста е 20 до 40 mg дневно вечер. Лекарствената терапия може да започне едновременно с подходящ диетчен режим и съответни физически упражнения.

При необходимост дозата може да се корегира.

**Дозиране при пациенти, приемащи ниацин, фибрати или циклоспорин**

При пациенти, приемащи ниацин, фибрати или циклоспорин едновременно с Холеста, терапията започва с 5 mg дневно и не бива да превишава 10 mg Холеста дневно.

**Дозиране при пациенти, приемащи амиодарон или верапамил**

При пациенти, приемащи амиодарон или верапамил едновременно с Холеста, дозата Холеста не бива да надвишава 20 mg дневно.

**Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност**

Не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека до средна бъбречна недостатъчност, тъй като симвастатин не се екскретира през бъбреците. Все пак при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $<30$  ml/min) е необходимо внимание. Такива пациенти трябва да започнат лечение с 5 mg дневно и да бъдат внимателно наблюдавани.

**Приложение при деца и подрастващи**

Холеста не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст, тъй като неговата безопасност и ефективност не са установени при такава група.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към симвастатин или към всяко едно от помощните вещества.

Активни чернодробни заболявания или състояния с повишени нива на чернодробните ензими (необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази).

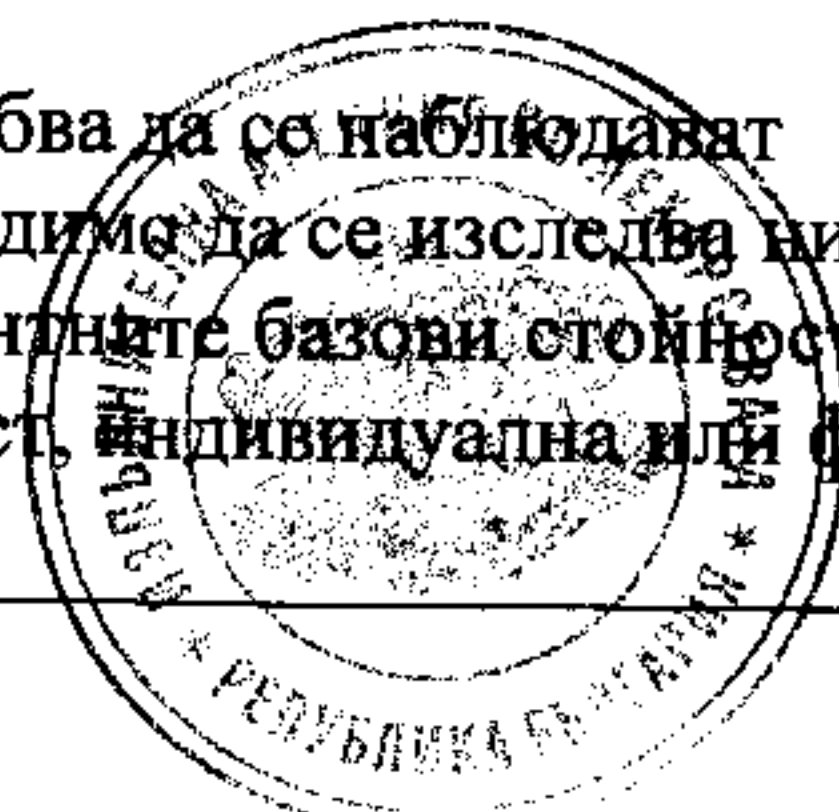
Бременност и кърмене.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA (3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А) редуктазата, може понякога да предизвика миопатия, която се изразява с мускулни болки, болезненост или слабост като нивото на креатинин киназата може да достигне десеткратно повишение над нормата. Миопатията понякога може да приеме формата на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност в резултат на миоглобинурия и много рядко може да се стигне до смъртен изход. Високи стойности на инхибиция на HMG-CoA редуктазата увеличават риска от миопатия.

Всички пациенти, започващи лечение със симвастатин, включително и тези, на които се увеличава дозата симвастатин, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия и да се инструктират да съобщават навреме за всякакви неочаквани болки, чувствителност или слабост на мускулите.

Пациентите с предиспозиращи фактори за рабдомиолиза трябва да се наблюдават внимателно. Преди започване на лечение с Холеста е необходимо да се изследва нивото на креатин киназа в следните случаи, за да се установят референтните базови стойности: напреднала възраст (над 70 години), бъбречна недостатъчност, индивидуална или фамилна



обремененост за наследствени мускулни заболявания, предхождаща история за проява на мускулна токсичност при прием на статини или фибрати, алкохолна зависимост. В такива случаи рискът от лечението трябва да се прецени по отношение на очакваната полза като се препоръчва клинично наблюдение. Ако пациентът съобщава за предхождащо мускулно разстройство при прием на статини или фибрати, лечението се започва при изключително внимание. Ако базовите нива на креатин киназата са значително повишени, не бива да се започва лечение.

Ако в хода на лечение със симвастатин се появят мускулни болки, слабост или крампи, необходимо е да се провери нивото на креатин киназа. Ако при липса на тежки физически усилия стойностите са значително повишени (5-кратно превишаващи горната граница на нормата), лечението се преустановява. Ако по други причини се предполага развитие на миопатия, лечението също трябва да се преустанови.

Необходимо е внимание и при пациенти с предхождаща история за чернодробни заболявания. Препоръчва се предварително изследване на чернодробните функции, както и в хода на лечението, ако това е клинично индицирано. Специално внимание се отделя на пациенти, при които нивата на серумните трансаминази се повишават, като лабораторните изследвания се извършват по-често.

При пациенти, употребяващи значителни количества алкохол, са необходими предпазни мерки.

Симвастатин не се препоръчва при лица под 18-годишна възраст, тъй като за тази група неговата безопасност и ефективност не са установени.

*Важна информация за някои от съставките на Холеста*

Холеста съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

##### ***Фармакодинамични взаимодействия***

Рискът от миопатия, вкл. рабдомиолиза, се увеличава при едновременно приложение с фибрати и ниацин ( $\geq 1$  g дневно).

##### ***Фармакокинетични взаимодействия***

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на концентрацията на HMG-CoA редуктаза инхибитори в плазмата. Такива инхибитори са итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, инхибитори на HIV-протеазата и нефазодон. Трябва да се внимава и когато симвастатин се прилага комбинирано с някои други по-слаби инхибитори на CYP3A4 (циклоспорин, верапамил, дилтиазем). Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава особено при едновременно приложение на циклоспорин и по-високи дози симвастатин. По тази причина дозата симвастатин не бива да надвишава 10 mg дневно при пациенти, подложени едновременно на лечение с циклоспорин. Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава и при едновременно приложение на амиодарон или верапамил с високи дози симвастатин. При фармакокинетични изследвания е установено, че едновременното приложение с верапамил води до 2.3-кратно увеличение на експозицията на симвастатин киселина, дължащо се вероятно частично на инхибицията на CYP3A4. Затова дозата симвастатин не бива да надвишава 20 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с амиодарон или верапамил, освен ако очакваната клинична полза превишава риска от поява на миопатия и рабдомиолиза.

Налага се внимание и при комбинирането на симвастатин с гемфиброзил. Гемфиброзил увеличава 1.9-кратно AUC (площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето

в равновесно състояние) на симвастатин киселина вероятно поради инхибиция на глюкуроенидиращия път.

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременното приемане на големи количества (над 1 L дневно) на сок от грейпфрут заедно със симвастатин води до 7-кратно увеличение на концентрацията на симвастатин киселина. Затова се налага пиенето на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин да се избягва.

Внимание е необходимо и при пациенти, приемащи перорални антикоагуланти. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, преди започване на лечение със симвастатин трябва да се определи протромбиновото време и то да се проследява достатъчно често, за да не се допуснат значителни отклонения.

Едновременното приложение на ритонавир може да повиши серумните концентрации на симвастатин поради ефектите, свързани със системата на цитохром P450.

Когато се започва лечение със симвастатин при пациенти, стабилизирани с дигоксин, нивата на дигоксин се следят, тъй като може да възникне слабо повишение на плазмените му концентрации.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Симвастатин е противопоказан в периода на бременността. Симвастатин се назначава на жени в детеродна възраст, само ако не се очаква предстояща бременност. Ако пациентката забременее в хода на лечение със симвастатин, терапията трябва да се прекъсне незабавно и пациентката да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се излъчват в майчиното мляко. Тъй като с майчиното мляко се излъчват множество медикаменти и поради потенциалния риск от сериозни странични реакции препоръчва се жените, приемащи симвастатин, да не кърмят.

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

Няма влияние.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможните нежелани лекарствени реакции, за които е съобщавано, са класифицирани съгласно системно-органна класификация. Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не чести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000) и много редки (<1/10,000), (вкл. изолирани съобщения).

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия.

##### Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия,

##### Стомашно-чревни нарушения

Редки: запек, коремни болки и метеоризъм, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит.

##### Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит/иктер.

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, пруритус, алоpecia.

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

Редки: миопатия, рабдомиолиза, миалгия, мускулни крампи.



### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: астения.

Заявен синдром на свръхчувствителност се съобщава рядко. Описани са следните реакции: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, медикаментозна треска, зачервяване, диспнея.

### Изследвания

Повишени нива на серумните трансаминази (ALT, AST,  $\gamma$ -GTP), на алкалната фосфатаза, на серумната креатин киназа.

## **4.9 Предозиране**

До сега е съобщено само за няколко случая на предозиране като максимално поетата доза е 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия.

В случай на предозиране няма специфично лечение.

Предприема се симптоматично и поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: инхибитор на HMG-CoA редуктазата, АТС КОД: C10AA01

Симвастатин представлява неактивен лактон и след прием през устата се хидролизира в черния дроб до съответната активна бета-хидроксикиселинна форма, която притежава инхибираща активност спрямо HMG-CoA редуктазата, ензимът, катализиращ превръщането на HMG-CoA в мевалонат, което е ранна и степен-определяща стъпка в биосинтеза на холестерол.

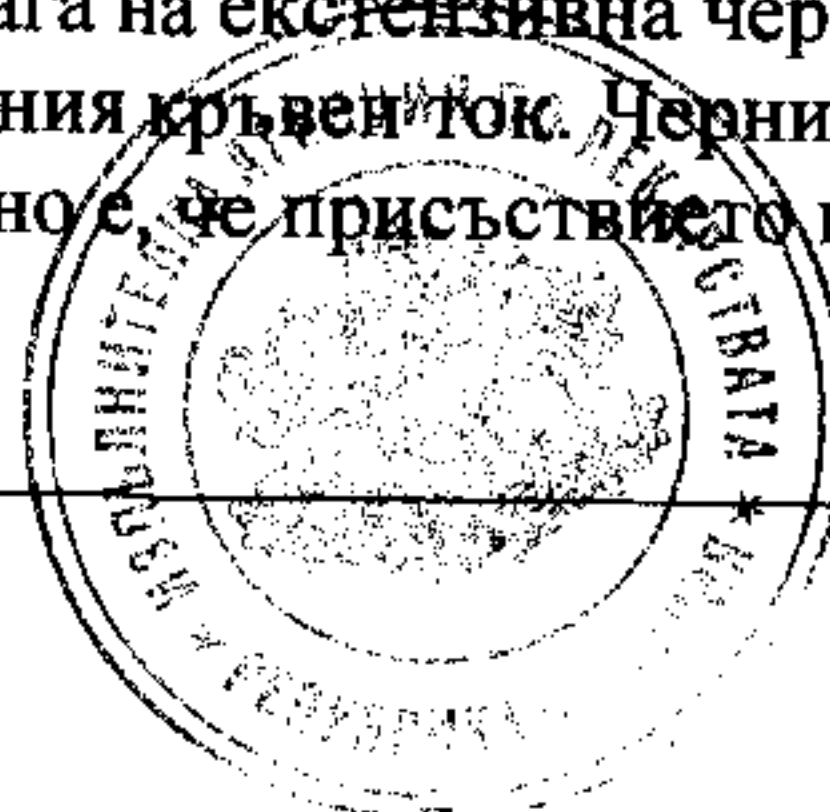
Симвастатин понижава както нормалните, така и повишените нива на LDL- холестерол. LDL се формира от белтъци с много ниска плътност и се катаболизира предимно чрез високо-афинитетния LDL рецептор. Механизмът на LDL понижаващия ефект на симвастатин вероятно включва както понижаване на концентрацията на VLDL-холестерол, така и индукция на LDL рецептора, водещо до намалено производство и повишен катаболизъм на LDL-холестерол. Нивото на аполипротеин В също спада значително по време на лечение със симвастатин. В допълнение симвастатин умерено повишава HDL-холестерол и понижава плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношенията общ/HDL-холестерол и LDL-холестерол/HDL-холестерол се понижават.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Симвастатин е неактивен лактон, който бързо се хидролизира *ин vivo* до съответната бета-хидроксикиселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява предимно в черния дроб; степента на хидролиза в плазмата е много ниска.

#### *Абсорбция*

Симвастатин се абсорбира добре и през първата фаза се подлага на екстензивна чернодробна екстракция. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвен ток. Черният дроб е първичното място на действие на активната форма. Установено е, че присъствието на бета-



хидроксикиселината в системното кръвообращение след прием на симвастатин през устата е по-малко от 5% от дозата.

Едновременният прием на храна не повлиява абсорбцията.

#### *Разпределение*

Свързването на симвастатин и неговия активен метаболит с белтъците е >95%.

#### *Елиминация*

Симвастатин е субстрат на CYP3A4. Основните метаболити на симвастатин, присъстващи в човешката плазма, са бета-хидроксикиселината и още 4 допълнителни активни метаболита. След прием през устата на радиоактивно белязан симвастатин е установено, че за срок от 96 часа през урината се екскретират 13% от активността, а през фекалиите - 60%.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на конвенционални изследвания върху животни по отношение на фармакодинамиката, хроничната токсичност, генотоксичността и канцерогенността е установено, че не съществува риск за пациента, различен от очаквания по отношение на фармакологичния механизъм на действие.

Прилаган в максимално поносими дози на плъхове и на зайци, симвастатин не е предизвикал малформации във фетуса, не е оказал ефект върху фертилитета, репродуктивните функции или зародишното развитие.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Таблетно ядро*

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Лимонена киселина монохидрат

Аскорбинова киселина

Бутилхидрокситолуен

Магнезиев стеарат

Нишесте, прежелатинизирано

Повидон

[REDACTED]

Поли(винилов алкохол) – частично хидролизиран

Титанов диоксид (e171)

Талк

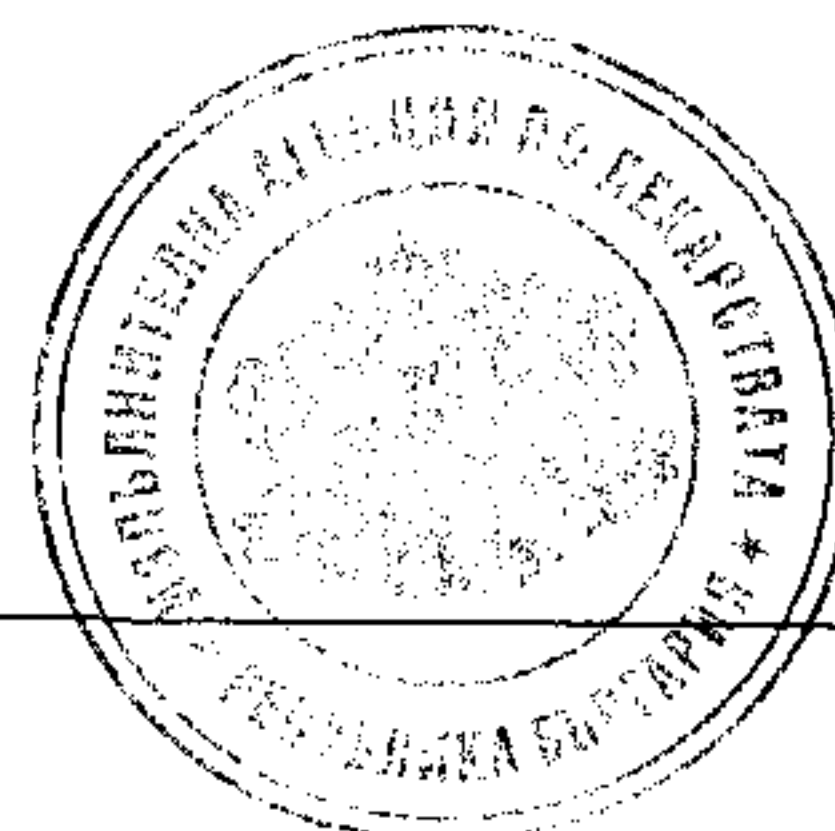
Макрогол

Червен железен оксид (e172)

Жълт железен оксид (E172).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.



### **6.3 Срок на годност**

Две (2) години.

### **6.4 Специални указания за съхранение**

Да се съхранява при температури под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

ХОЛЕСТА 10 mg: 30 филмирани таблетки в PVC/TE/PVdC /Al блистер поставени в картонена кутия.

ХОЛЕСТА 20 mg: 30 филмирани таблетки в PVC/TE/PVdC /Al блистер поставени в картонена кутия.

ХОЛЕСТА 40 mg: 30 филмирани таблетки в PVC/TE/PVdC /Al блистер поставени в картонена кутия.

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

Няма специални изисквания.

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

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

"Алкалоид" ЕООД  
ж.к. "Мотописта" 2,  
ул."Рикардо Вакарини" № 2, ет.3, ап.10  
гр.София 1404, Р. България  
tel. +359 2 80 81 081  
fax. +359 2 95 89 367  
e-mail: office@alkaloid.bg

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

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2008

