

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕНО!

ДАТА 18.08.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simvastatin Aurobindo 10 mg, 20 mg, 40 mg, film-coated tablets
Симвастатин Ауробиндо 10 mg, 20 mg, 40 mg, филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg симвастатин.
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg симвастатин.
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg симвастатин.

Помощно вещество: Лактоза монохидрат
Една филмирана таблетка съдържа 70 mg лактоза монохидрат.
Една филмирана таблетка съдържа 140 mg лактоза монохидрат.
Една филмирана таблетка съдържа 280 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Симвастатин Ауробиндо 10 mg таблетки:

Светло розови, кръгли и двойно изпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "А" от едната страна и "01" от другата.

Симвастатин Ауробиндо 20 mg таблетки:

Светло розови, кръгли и двойно изпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "А" от едната страна и "02" от другата.

Симвастатин Ауробиндо 40 mg таблетки:

Розови, кръгли и двойно изпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "А" от едната страна и "03" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

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

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата и други липидо-понижаващи средства (като LDL-афереза) или в случай, че такива средства са неподходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

За намаляване на заболеваемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с изразени атеросклеротични заболявания на сърдечно-съдовата система или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола.



лечение за корекция на странични рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (виж точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозовият интервал е между 5-80 mg дневно приемани перорално като еднократна доза вечер. Ако е необходима корекция на дозата, тя трябва да се прави на интервали не по-малки от 4 седмици, до максималната доза 80 mg дневно, приемана като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и голям риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Пациентът следва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължи по време на лечението със Симвастатин Ауробиндо. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер. Пациенти, които се нуждаят от сериозно 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 адаптиране на дозата, то трябва да се провежда, както е описано по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване, препоръчаната доза симвастатин е 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно, в 3 отделни приема: 20 mg, 20 mg, и вечерен прием 40 mg. При такива пациенти, Симвастатин Ауробиндо трябва да се използва като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (като LDL-афереза) или в случай, че такова лечение не е налично.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

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

Комбинирано лечение

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

При пациенти приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил или други фибрати (с изключение на фенофибрат) едновременно със Симвастатин Ауробиндо, дозата на Симвастатин Ауробиндо не трябва да превишава 10 mg/ден. При пациенти, приемащи амиодарон или верапамил едновременно със Симвастатин Ауробиндо, дозата на Симвастатин Ауробиндо не трябва да превишава 20 mg/дневно (виж точки 4.4 и 4.5).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

Не се налага промяна на дозата при пациенти с умерено тежка бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), дози над 10 mg/дневно трябва да се обмислят внимателно, и да се прояви повишено внимание, ако се прецени за необходимо.



Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага титриране на дозата.

Употреба при деца и юноши

Опитът при деца е ограничен. Следователно, Симвастатин Ауробиндо не се препоръчва за педиатрична употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или към някое от помощните вещества;
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиране на повишени нива на серумните трансминази;
- Бременност и кърмене (виж точка 4.6)
- Едновременно приложение с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

Подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, в редки случаи симвастатин може да предизвика развитие на миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване нивото на креатин киназата (СК) повече от десет пъти над горната граница на нормалните стойности (ULN). Понякога миопатията протича под формата на рабдомиолиза с или без остра форма на бъбречна недостатъчност, развиваща се вторично в следствие на миоглобинурия и в много редки случаи може да е фатална за пациента. Рискът от миопатия се повишава от високите нива на HMG-CoA редуктазни инхибитори в плазмата.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. При проведени клинични проучвания, 41 050 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 0,02%, 0,08% и 0,53% съответно при дози от 20, 40 и 80 mg/дневно. В тези проучвания, пациентите са били внимателно мониторирани и някои лекарствени продукти, 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 над ULN), трябва да се проведе повторно изпитване в рамките на 5 до 7 дни за потвърждаване на резултатите.

Преди започване на лечението

Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин, или такива при които дозата симвастатин е увеличена, трябва да бъдат уведомени за риска от развиване 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 изходна референтна стойност, нивата на СК трябва да се измерят преди започване на лечението в следните ситуации:

- Пациенти в старческа възраст (възраст над 70 години);
- Бъбречно увреждане;
- Неконтролиран 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 над ULN), подобно лечение не трябва да бъде започвано.

По време на лечението

Ако по време на лечение със статини се появи мускулна болка, слабост или крампи, трябва да се изследват нивата на СК на пациента. Ако се установи, че нивата са значително по-високи от нормалните (> 5 над ULN), при отсъствие на физическо натоварване, лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са силни и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на СК да са под 5 x ULN, трябва да се помисли за преустановяване на лечението. Ако има съмения 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 статин или започване на лечение с алтернативен статин с най-ниска доза и непрекъснат мониторинг.

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

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

Рискът от развитие на миопатия или рабдомиолиза се увеличава значително при едновременното приложение на симвастатин с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори, нефазодон), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (виж точка 4.2).

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава също и при едновременното приложение на други фибрати или от едновременната употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози симвастатин (виж точки 4.2 и 4.5). Рискът се увеличава до известна степен и при едновременното приложение на дилтиазем и симвастатин 80 mg. Рискът от развитие на миопатия може да се увеличи при едновременното приложение на фузидова киселина със статини (виж точка 4.5).

Следователно, по отношение на СYP3A4 инхибитори, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (виж точки 4.3 и 4.5). В случай, че се налага лечение с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин, приемът на симвастатин трябва да се преустанови за време на другото лечение. Освен това е необходимо повишено внимание при комбинацията



симвастатин с други не толкова мощни СУР3А4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж точки 4.2 и 4.5).

Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

Дневната доза на симвастатин не трябва да превишава 10 mg при пациенти започнали съпътстващо лечение с циклоспорин, даназол или гемфиброзил. Комбинираното приложение на симвастатин с гемфиброзил трябва да бъде избягвано, освен ако очакваните ползи надхвърлят повишения риск от тази комбинация. Ползата от комбинираната употреба на симвастатин 10 mg дневно с други фибрати (освен фенофибрат), циклоспорин или даназол трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от такива комбинации (виж точки 4.2 и 4.5)

Трябва да се обърне внимание и при предписване на фенофибрат или ниацин ($\geq 1\text{g/дневно}$) със симвастатин, тъй като и двете лекарствени средства, приемани по отделно, могат да доведат до развитие на миопатия.

Трябва да се избягва комбинираното приложение на симвастатин в дози по-високи от 20 mg дневно с амиодарон или верапамил, освен ако клиничните ползи надвишават повишения риск от миопатия (виж точки 4.2 и 4.5).

Ако се налага комбинирано приложение, пациентите приемащи фузидова киселина и симвастатин трябва да бъдат мониторирани внимателно (виж точки 4.5). Може да се обмисли временно прекъсване на лечението със симвастатин.

Чернодробни ефекти

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

Преди започване на лечението и след това се препоръчва изследване на чернодробната функция и особено когато е клинично показано. При пациенти, които приемат дози до 80-mg трябва да се провеждат допълнителни тестове преди титриране на дозата, 3 месеца след титриране на дозата до 80 mg, и периодично след това (напр. веднъж на половин година) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите, при които нивата на серумните трансaminaзи 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 трансaminaзи, и особено, ако повишението им е повече от три пъти над горната граница на нормата и е трайно, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено.

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

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

Помощни вещества

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



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са извършвани само при възрастни.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с други липидо-понижаващи лекарствени продукти, които могат да предизвикат миопатия приемани самостоятелно

Рискът от развиване на миопатия, включително рабдомиолиза, се повишава при едновременното приложение с фибрати и ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g/дневно). 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 развиване на миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всеки лекарствен продукт. За другите фибрати няма налични данни относно лекарствената безопасност и фармакокинетиката.

Фармакокинетични взаимодействия

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

Взаимодействия с лекарствени продукти свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза	
Взаимодействащ лекарствен продукт	Препоръки за предписване
<i>Мощни инхибитори на CYP3A4:</i> Итраконазол Кетоконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори Нефазодон	Противопоказани със симвастатин
Гемфиброзил	Да се избягва, но ако приемът е необходим, да не се надвишава дневна доза от 10 mg симвастатин
Циклспорин Даназол Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Да не се надвишава дневна доза от 10 mg симвастатин
Амиодарон Верапамил	Да не се надвишава дневна доза от 20 mg симвастатин
Дилтиазем	Да не се надвишава дневна доза от 40 mg симвастатин
Фузидова киселина	Пациентите следва да се мониторират внимателно. Може да се обмисли временно спиране на лечението със симвастатин.
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 CYP3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от развитие на миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата по време на лечението със симвастатин. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори 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 тази причина комбинацията с итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е неизбежно, приема на симвастатин трябва да бъде преустановен за периода на другото лечение. Комбинацията на симвастатин с други не толкова мощни инхибитори на CYP3A4: циклоспорин, верапамил и дилтиазем (виж точка 4.2 и 4.4) също изисква повишено внимание.

Циклоспорин

Рискът от развитие на миопатия/рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин предимно с по-високи дози симвастатин (виж точка 4.2 и 4.4). Затова дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, които едновременно се лекуват и с циклоспорин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, установено е, че циклоспорин води до повишаване на площта под кривата (AUC) на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Повишаване на AUC на симвастатиновата киселина вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4.

Даназол

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол с по-високи дози симвастатин (виж точки 4.2 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибирането на пътя на глюкоронидацията (виж точки 4.2 и 4.4).

Амиодарон и верапамил

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон и верапамил с по-високи дози симвастатин (виж точки 4.4). В текущо клинично проучване за миопатия се съобщава при 6% от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон.

Анализ на наличните данни от клинични проучвания показва приблизителна честота от 1 % на миопатията сред пациентите, приемащи 40 mg или 80 mg симвастатин и верапамил. В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на симвастатиновата киселина, което вероятно се дължи от части на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, получаващи едновременно лечение с амиодарон или верапамил дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализът на наличните клинични проучвания показва 1% честота на миопатия при пациентите, получаващи 80 mg симвастатин и дилтиазем. Рискът от развитие на миопатия при пациенти, приемащи 40 mg симвастатин не се увеличава при едновременното



дилтиазем (виж точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно нарастване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4. Затова при пациенти, приемащи едновременно лечение с дилтиазем дневната доза на симвастатин не трябва да надвишава 40 mg, освен ако очакваната клиничната полза не надвишава увеличения риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Фузидова киселина

Рискът от развитие на миопатия може да се увеличи чрез едновременно приложение на фузидова киселина и статини, включително симвастатин. Съобщава се за изолирани случаи на рабдомиолиза при прием на симвастатин. Може да се обмисли временно спиране на лечението със симвастатин. Ако възникне необходимост пациентите приемащи фузидова киселина и симвастатин следва да се мониторират внимателно (виж точка 4.4).

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P4503A4. Едновременният прием на големи количества сок от грейпфрут (над 1 литър дневно) и симвастатин води до 7-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер също води до 1,9-кратно увеличение. Затова приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да се избягва.

Перорални антикоагуланти

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

Ефект на симвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

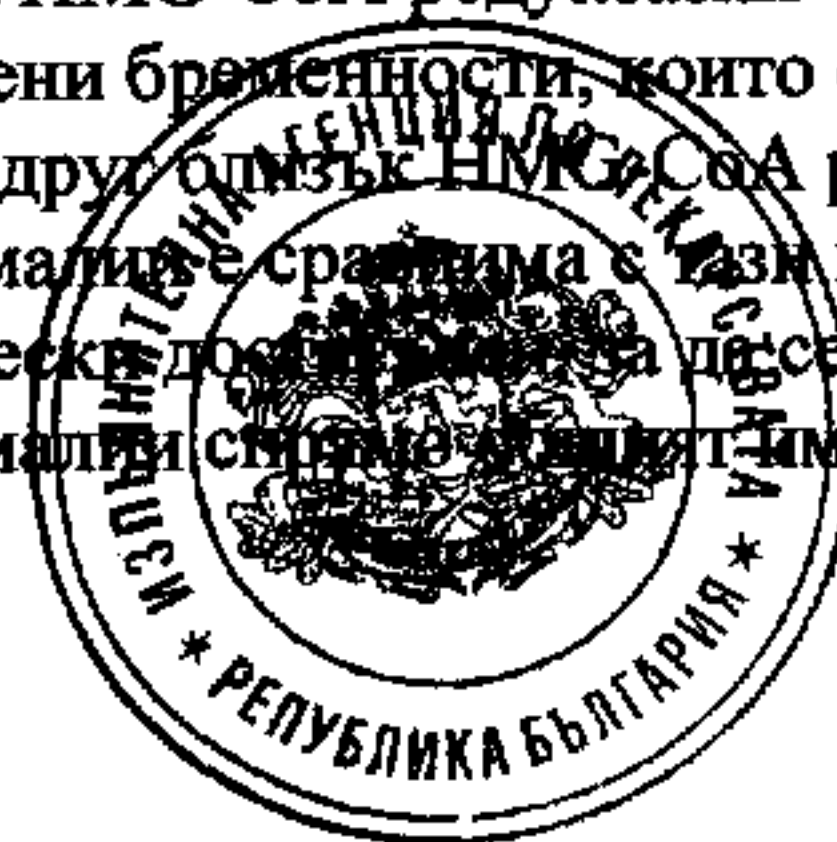
Симвастатин не притежава инхибиращ ефект спрямо цитохром P450 3A4. Следователно не се очаква, че симвастатин би повлиял плазмените концентрации на вещества, които се метаболизират чрез цитохром P450 3A4.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Симвастатин Ауробиндо 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 редуказни инхибитори. При анализ на приблизително 200 проследени бременности, които са били изложени през първото тримесечие на симвастатин или друг орален HMG-CoA редуказен инхибитор, е установено че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази при общата популация. Броят на бременностите е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5-кратно или по-голямо увеличение на вродените аномалии спрямо контролния брой.



Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациентки, приемащи симвастатин или други близки HMG-CoA редуктазни инхибитори се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението на майки със симвастатин може да доведе до намаляване във фетуса на нивата на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на липидо-понижаващите лекарствени продукти по време на бременността би имало много малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини Симвастатин Ауробиндо не трябва да се използва от бременни жени или такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със Симвастатин Ауробиндо 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 симвастин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради възможност от възникване на тежки нежелани лекарствени реакции, жените, които приемат Симвастатин Ауробиндо не трябва да кърмят (виж точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

При HPS (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 сравними между пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти, приемали плацебо през средно 5 години от проучването. Степента на прекъсване поради нежелани лекарствени реакции са сравними (4,8 % при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1 % при пациенти, приемащи плацебо). Честотата на миопатия бе < 0,1 % при пациенти, лекувани със симвастатин 40 mg. Повишени трансaminaзи (> 3 x 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 лекарствени реакции, се определя по следния начин:

- Много чести ($\geq 1/10$),
- Чести ($\geq 1/100$ to $<1/10$),
- Нечести ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$),
- Редки ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$),



Много редки (<1/10,000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изготвена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезия, световъртеж, периферна невропатия

Стомашно-чревни нарушения:

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

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит/жълтеница

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: обрив, пруритус, алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: миопатия, рабдомиолиза (виж точка 4.4), миалгия, мускулни крампи

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Редки: астения

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

Изследвания:

Редки: повишаване на серумните трансминази (аланин-аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил трансептидаза (виж точка 4.4 *Чернодробни ефекти*), повишаване на алкалната фосфатаза, повишаване на серумните СК нива (виж точка 4.4).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори
АТС код: C10A A01

След перорално приложение симвастатинът, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до кореспондираща бета-хидроксикисела форма, която е много активна в инхибирането на HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси – 3 метилглутарил-CoA-редуктаза).



Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA редуктазата до мевалонат, ранен скорост-лимитиращ етап в биосинтеза на холестерол.

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

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

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

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

В *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), ефектът на лечението със симвастатин върху общата смъртност е оценен при 4 444 пациенти с коронарно сърдечно заболяване и изходни стойности на общия холестерол между 212-309 mg/dL (5,3-8,0 mmol/l). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване пациентите с ангина или с прекаран инфаркт на миокарда (MI) са лекувани със стандартни грижи, и или симвастатин 20-40 mg дневно ($n = 2,223$) и плацебо ($n = 2,223$).



за средна продължителност от 5,4 години. Симвастатин намалява риска от смърт с 30 % (абсолютно намаление на риска с 3,3 %). Рискът от смърт, като следствие на коронарно заболяване 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 статистически значима разлика между групите.

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 бе съответно 30, 38, 41 и 47 %. В проучвания с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия на лечение със симвастатин 40 mg и 80 mg, средното понижаване на триглицеридите е съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), а средното повишение на HDL холестерола е било съответно 13 и 16 % (плацебо: 3 %).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

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

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

Разпределение

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

Елиминация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

На база на конвенционалните изпитвания върху животни по отношение на фармакодинамиката, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност не се установяват рискове за пациентите, които да са



фармакологични механизми. При максимално поносими дози при пътховете, както и при зайци, симвастатин не води до фетални малформации, и няма ефект върху фертилността, репродуктивните функции или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Бутил хидроксианизол (Е 320)

Аскорбинова киселина (Е 300)

Лимонена киселина монохидрат (Е 330)

Целулоза, микрокристална (Е 460а)

Прежелатинизирано царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (Е 470В)

Филмово покритие:

Хипромелоза

Хидроксипропилцелулоза (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Талк (Е 553b).

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

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma Limited,
Ares, Odyssey Business Park,
West End Road,
South Ruislip HA4 6QD,



Великобритания

8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И/ИЛИ РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**
9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА {ДД/ММ/ГГГГ}**
10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА {ММ/ГГГГ}**

