КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вазилип 10 mg филмирани таблетки
Вазилип 20 mg филмирани таблетки
Вазилип 40 mg филмирани таблетки

Vasilip 10 mg film-coated tablets
Vasilip 20 mg film-coated tablets
Vasilip 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg или 40 mg симвастатин *(simvastatin).*

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

	Таблетки от 10 mg	Таблетки от 20 mg	Таблетки от 40 mg
лактоза	64,53 mg	129,05 mg	258,11 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Вазилип 10 mg филмирани таблетки са овални, леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта и с 10 от противоположната страна, бели, филмирани таблетки.
Вазилип 20 mg филмирани таблетки са овални, леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта и с 20 от противоположната страна, бели, филмирани таблетки.
Вазилип 40 mg филмирани таблетки са кръгли, леко двойноизпъкнали, със скосени ръбове, от едната страна с делителна черта, бели, филмирани таблетки.

Таблетките могат да се разделят на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия
Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като добавка към диетата, когато отговорът към диетата и друго немедикаментозно лечение (напр. физически усилия, намаление на теглото) е недостатъчен.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като добавка към диетата и друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или в случай, че такова лечение е неподходящо.

Сърдечносъдова профилактика
Намаляване на сърдечносъдовата смъртност при пациенти с манифестно атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнително средство при коригирането на останалите рискови фактори и друго кардиопротективно лечение (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Перорално
Дозата е 5-80 mg дневно, перорално, еднократно вечер. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва през интервали не по-малки от 4 седмици, до максимална доза от 80 mg дневно, приемана еднократно вечер. Доза от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и с висок риск от сърдечносъдови усложнения, които не са постигнали целите на тяхното лечение и когато се очаква ползата от лечението да надвиши потенциалния риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хиперхолестеролемия
Пациентът трябва да се постави на стандартна холестерол-понижаваща диета, и тази диета трябва да продължи по време на лечение със симвастатин. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно еднократно вечер. Пациенти, които се нуждаят от голямо намаление на LDL-C (над 45 %) може да започнат с еднократна доза от 20-40 mg дневно, приемани вечер. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва както е указано по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Въз основа на резултатите от контролирано клинично изпитване, препоръчителната начална доза симвастатин е 40 mg дневно, приемани вечер. При тези пациенти симвастатин трябва да се прилага като допълнително средство към друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или в случай, че няма възможност за такова лечение.

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

Сърдечносъдова профилактика
Обичайната доза на симвастатин е 20 до 40 mg дневно, приета еднократно вечер, при пациенти с висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) с или без хиперлипидемия. Медикаментозното лечение може да започне едновременно с диета и физическо натоварване. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва както е указано по-горе.

Едновременно лечение
Симвастатин е ефективен при самостоятелно приложение или в комбинация с жлъчни секвестранти. Те трябва да се приемат повече от 2 часа преди или повече от 4 часа след приложението на жлъчен секвестрант.

При пациенти, приемащи симвастатин едновременно с фибрати, различни от гемифиборзил (вж. точка 4.3) или фенофибрати, дозата на симвастатин не трябва да надхвърля 10 mg дневно. При пациенти, лекувани с амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем или продукти съдържащи елбасвир или гразопревир едновременно със симвастатин, дозата на симвастатин не трябва да надхвърля 20 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

При болни с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) приложението на дози над 10 mg дневно трябва внимателно да се обмисли и, ако е необходимо, лекарството трябва да се прилага предпазливо.

Приложение при възрастни
Не е необходимо коригиране на дозата.

Приложение при деца и юноши: (10-17 годишна възраст)
За деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация на възраст 10-17 години) с хетерозиготна фамилна

хиперхолестеролемия, препоръчителната обичайна начална доза е 10 mg веднъж дневно вечер. Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета, преди започване на лечение със симвастатин: тази диета трябва да продължи и по време на лечението със симвастатин.

Препоръчителният дозов интервал е 10-40 mg дневно, максималната препоръчителна доза е 40 mg/дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуални, според препоръчаната цел на терапията съгласно препоръките за педиатрично лечение (вж.точки 4.4 и 5.1). Коригиране на дозата трябва да се прави през интервал от 4 седмици и повече.

Опитът със симвастатин при деца преди пубертета е ограничен.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на стойностите на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вж. 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).
- Едновременно приложение с мощни CYP3A4 инхибитори (агенти, повишаващи AUC приблизително 5 пъти и повече) (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на ломитапид със симвастатин в дози > 40 mg при пациенти с ХоФХ (вж. точки 4.2,4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза
Симвастатин, както и другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога причинява миопатия, проявяваща се с мускулна болка, чувствителност или слабост с повишение на креатин киназата (КК) повече от десет пъти над горната референтна граница (ГРГ). Миопатията понякога протича като рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, дължаща се на миоглобинурия, като в много редки случаи се стига до смърт. Рискът от миопатия се увеличава при изразено инхибиране на HMG-CoA редуктазата в плазмата (като повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), които може да се дължат отчасти на взаимодействащи лекарствени продукти, които повлияват метаболизма и/или транспортните пътища на симвастатин (вж. точка 4.5).

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/рабдомиолиза зависи от дозата. Данните от клинични изпитвания, при които 41 413 пациенти са били лекувани със симвастатин, като 24 747 (приблизително 60%) от които са били включени в проучвания с медиана на проследяване в продължение на най-малко 4 години, показват, че честотата на миопатия е приблизително 0,03%, 0,08% и 0,61% при 20, 40 и 80 mg /ден, съответно. В тези проучвания пациентите са били внимателно наблюдавани, като са изключени някои взаимодействащи си лекарствени продукти.
В клинично изпитване, в което пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда са лекувани със симвастатин 80 mg/дневно (медиана на проследяването 6,7 години), честотата на миопатия е приблизително 1,0 %, сравнено с 0,02 % при пациентите на лечение с доза от 20 mg/дневно. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са настъпили през първата година на лечението. Честотата на развитие на миопатия през всяка следваща година от лечение приблизително 0,1 % (вж. точки 4.8 и 5.1).

При пациенти на лечение със симвастатин 80 mg, рискът от миопатия е по-висок, отколкото при пациенти на лечение с други статини със сходна ефикасност по отношение на понижаването на LDL-C. Следователно дозата симвастатин 80 mg трябва да се използва само при пациенти с висок риск от сърдечносъдови усложнения, при които с по-ниски дози не са постигнати терапевтичните цели и в случай, че очакваната полза надвишава потенциалните рискове. При пациенти, приемащи симвастатин 80 mg, при които се налага прием и на лекарствен продукт, участващ в лекарствени взаимодействия, трябва да се използва по-ниска доза на симвастатин или алтернативно лечение с друг статин, който е с по-нисък потенциал за лекарствени взаимодействия (вж. по-долу *Мерки за редуциране на риска от миопатия*, причинена от взаимодействия между лекарствени продукти и точки 4.2, 4.3 и 4.5).

В клинично проучване, в което пациенти с висок риск от сърдечносъдови заболявания са лекувани със симвастатин 40 mg дневно (медиана на проследяването 3,9 години), честотата на миопатия е приблизително 0,05% при не-китайци (n = 7367) в сравнение с 0,24% при китайци (n = 5468). Тъй като при това клинично изпитване от азиатското население са оценени само китайци, при предписване на симвастатин на пациенти от Азия трябва да се подхожда с повишено внимание и да се употребява най-ниската доза, ако е необходимо.
В няколко случая се съобщава, че статините индуцират de novo или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Вазилип трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Намалена функция на транспортните протеини
Намалена функция на чернодробните OATP транспортни протеини може да доведе до повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия и рабдомиолиза. Редукция във функцията може да настъпи като резултат от инхибиция с взаимодействащи лекарства (напр. циклоспорин) или при пациенти, носители на SLCO1B1 c.521T>C генотип.

Пациенти, носители на SLCO1B1 генен алел (c.521T>C), кодиращ по-ниско активен OATP1B1 протеин, имат по-висока системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът от миопатия, асоцииран с висока доза симвастатин (80 mg) общо е около 1%, без генетични тестове. Базирано на резулататите на изследването SEARCH, при хомозиготните носители на C-алел (също наречен CC), които са лекувани с 80 mg симвастатин, рискът от миопатия в рамките на една година е 15%, докато при хетерозиготните носители е 1,5%. Съответстващият риск при пациенти, с най-разпространения генотип (TT), е 0,3% (вж. точка 5.2). Когато е възможно, генотипът за наличие на C-алел трябва да бъде взет под внимание при оценка на полза-риск съотношението, преди предписване на 80 mg симвастатин на индивидуални пациенти и високите дози трябва да бъдат избягвани при носители на CC-генотип. Въпреки това, отсъствието на този ген при генотипиране, не може да изключи появата на миопатия.

Измервания на креатин киназата
Креатин киназата (КК) не трябва да се измерва след напрегнати физически усилия или при наличие на възможна друга причина за увеличение на КК, тъй като това затруднява интерпретирането на стойностите. Ако нивата на КК са значително по-високи в сравнение с изходните (≥ 5 x ГРГ), трябва да се направи ново изследване след 5 до 7 дни за потвърждение на резултата.

Преди лечението
Всички пациенти, които започват лечение със симвастатин, или преди увеличение на дозата на симвастатин, трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия и за необходимостта да съобщават незабавно за всяка необяснима болка, чувствителност или слабост в мускулите.

Трябва да се внимава при пациенти с налични фактори, предразполагащи към рабдомиолиза. При следните ситуации нивото на КК трябва да се измери преди началото на лечението, за да се установи референтна изходна стойност:

- Пациенти в старческа възраст (> 65 години)
- Женски пол
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

При такива ситуации трябва да се прецени рискът по отношение на възможната полза от лечението, като се препоръчва клинично мониториране. Ако пациентът е имал преди това мускулно нарушение при лечение с фибрат или статин, лечението с различен представител на този клас трябва да се започва много внимателно. Ако изходните нива на КК са значително повишени (≥ 5 x ГРГ), лечение не трябва да се започва.

По време на лечение
При възникване на мускулна болка, слабост или спазми по време на лечение на болния със статин, трябва да се измерят нивата на КК. Ако при липса на напрегнати физически усилия се открият значително повишени нива (≥ 5 x ГРГ), лечението трябва да се преустанови. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на КК да са ≤ 5 x ГРГ, трябва да се помисли за преустановяване на лечението. Ако по някаква друга причина се подозира наличие на миопатия, лечението трябва да се преустанови.

При отзвучаване на симптомите и възвръщане на нивата на КК към нормата може да се помисли за възобновяване на лечението със статина или прилагане на друг статин в най-ниската доза при стриктно мониториране.

По време или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедиирана некротизаираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини (вж. точка 4.8).

Висока честота на миопатия е наблюдавано при пациенти, титрирани с доза до 80 mg (вж. точка 5.1). Препоръчват се периодични измервания на КК, тъй като те могат да бъдат полезни за идентифициране на субклинични случаи на миопатия. Въпреки това, няма гаранция, че това наблюдение ще предотврати миопатията.

Лечението със симвастатин трябва временно да се спре няколко дни преди голяма планова операция или ако последва значимо болестно или хирургично състояние.

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

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава значително при едновременно приложение на симвастатин с мощен инхибитор на CYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, (напр. нелфинавир), бокепревир, телапревир, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат), както и на гемфиброзил и циклоспорин и даназол. Употребата на тези лекарствени продукти е противопоказана. (вж. точка 4.3).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава и при едновременно приложение на амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем с определени дози симвастатин (вж. точки 4.2 и 4.5). Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде увеличен при едновременно прилагане на фузидова киселина със статини (вж. точка 4.5). При пациенти с ХоФХ, рискът може да се повиши при едновременна употреба на ломитапид със симвастатин.

Поради това, по отношение на инхибиторите на CYP3A4, употребата на симвастатин едновременно с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир, бокепревир, телапревир), еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Ако не може да се избегне лечение с мощни CYP3A4 инхибитори (агенти, които повишават AUC приблизително 5 кратно или повече лечението със симвастатин трябва да се преустанови (и да се обсъди използването на алтернативен статин) по време на терапията. Освен това трябва да се внимава, когато симвастатин се комбинира с някои други инхибитори на CYP3A4 с по-малка мощност: флуконазол, верапамил, дилтиазем (вж. точки 4.2 и 4.5). Едновременният прием на сок от грейпфрут и симвастатин трябва да се избягва.

Използването на симвастатин с гемфиброзил е противопоказано (вж. точка 4.3). Поради повишения риск от миопатия и рабдомиолиза, дозата на симвастатин не трябва да надхвърля 10 mg дневно при пациенти, приемащи симвастатин с други фибрати (с изключение на фенофибрат) (вж. точки 4.2 и 4.5). Трябва да се внимава при предписване на фенофибрат със симвастатин, тъй като и двата продукта може да предизвикат миопатия при самостоятелно приложение.

Вазилип не трябва да се прилага едновременно с форми за системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни от прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които се счита, че използването на системна фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статин трябва да се прекрати през цялото времетраене на лечението с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително и с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да се потърси незабавно медицинска помощ, ако получи симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде започнато повторно седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато продължителното системно приложение на фузидова киселина е необходимо, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на Вазилип и фузидова киселина трябва да се преценява за всеки отделен случай и под строг медицински контрол.

Комбинираното приложение на симвастатин в дози, по-високи от 20 mg дневно с амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем трябва да се избягва. При пациенти с ХоФХ, едновременното приложение на симвастатин в дози по-големи от 40 mg дневно с лопитамид трябва да се избягва (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Пациентите, приемащи други лекарства, обозначени като умерени инхибитори на CYP3A4 едновременно със симвастатин, по-специално по-високи дози симвастатин, може да имат повишен риск от миопатия. При съвместно прилагане на симвастатин с умерен инхибитор на CYP3A4 (средства, които повишават AUC приблизително 2-5 пъти), може да се наложи корекция на дозата. За някои умерени CYP3A4 инхибитори като например дилтиазем, се препоръчва максимална доза от 20 mg симвастатин (вж. точка 4.2).

Симвастатин е субстрат на ефлуксния транспортер на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир), може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия; следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата симвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир със симвастатин не е проучено; все пак дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точка 4.5).

Редките случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и липид- модифициращи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина), всяко едно от които може да причини миопатия, когато се прилага самостоятелно.

В клинично изпитване (медиана на проследяване 3,9 години), включващо пациенти с висок риск за сърдечносъдово заболяване и с добре контролирани нива на LDL-холестерол, лекувани със симвастатин 40 mg дневно с или без езетимиб 10 mg не е имало допълнителна полза върху сърдечносъдовите резултати при добавянето на ниацин (никотинова киселина) в липидомотифициращи дози (≥1 g /дневно). Поради тази причина лекарите, които възнамеряват да провеждат комбинирано лечение със симвастатин и липидомодифициращи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или продукти, съдържащи ниацин трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове и внимателно да проследяват пациентите за признаци и симптоми на болки в мускулите, чувствителност или слабост, особено по време на първите месеци на лечението и когато дозата на двата продукта се увеличава.

Освен това, честотата на настъпване на миопатия в това изпитване е приблизително 0,24% при китайци, лекувани или със симвастатин 40 mg, или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg, сравнено с 1,24% при китайци, лекувани или със симвастатин 40 mg, или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg, на които е приложено едновременно никотинова киселина/лароприпрант 2 000 mg/40 mg с удължено освобождаване. Въпреки че в клиничното изпитване като представител на азиатското население са оценени само китайците, тъй като честота на миопатия при китайци е по-висока в сравнение с некитайци, едновременното приложение на симвастатин с ниацин (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (≥1 g /дневно) не се препоръчва при азиатци,
Аципимокс е структурно свързан с ниацин. Въпреки че аципимокс не е проучван, рискът от мускулна токсичност може да бъде сходен с този при ниацин.

Дапомицин
Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) едновременно прилагани с дапомицин. Необходимо е повишено внимание, когато се предписват HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с дапомицин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилагат самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин при пациенти, приемащи дапомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Консултирайте се с информацията за предписване на дапомицин, за да получите допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин) и за допълнителни указания, свързани с мониторирането. (Вижте точка 4.5.)

Ефекти върху черния дроб

По време на клиничните изпитвания е наблюдавано персистиращо увеличение (до над 3 x ГРГ) на серумните трансаминази при няколко възрастни пациенти, които са получавали симвастатин. След прекъсване или преустановяване на приложението на симвастатин при тези пациенти нивата на трансаминазите обикновено бавно са се връщали към нивата от преди започване на лечението.

Препоръчва се извършване на чернодробните функционални проби преди началото на лечението и след това при наличие на клинични показания. Пациентите, при които дозата се повишава постепенно до 80 mg, трябва да се изследват допълнително преди повишаването, 3 месеца след повишаването до доза от 80 mg и периодически след това (напр. на 6 месеца) през първата година на лечение. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които се получат повишени нива на трансаминазите, като при тези болни изследването трябва незабавно да се повтори и след това да се провежда по-често. Ако нивата на трансаминазите показват данни за увеличение, особено ако се повишат до 3 x ГРГ и увеличението персистира, лечението със симвастатин трябва да се преустанови. Имайте предвид, че ALT може да произтекат от мускулите, следователно нарастването на ALT с CK може да е индикатор за миопатия (вж. по-горе *Миопатия/Рабдомиолиза*).

Има редки постмаркетингови съобщения за фатална и нефатална чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи статини, включително симвастатин. Ако възникне сериозно увреждане на черния дроб с клинични симптоми и/или хипербилирубинемия или жълтеница по време на лечението със симвастатин, лечението трябва да се прекрати незабавно. Ако алтернативна етиологията не е намерена, симвастатин не трябва да се назначава отново.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол.

Както и при другите липидопонижаващи средства, има съобщения за умерено (≤ 3 x ГРГ) повишение на серумните трансаминази след лечение със симвастатин. Тези промени са се появявали малко след началото на лечението със симвастатин, често са били преходни и не са се придружавали от някакви симптоми, като прекъсване на лечението не е било необходимо.

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 изисква провеждането на 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 пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/ m^2, повишени триглицериди, хипертония), следва да се назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

Интерстициално белодробно заболяване
Има съобщения за интерстициално белодробно заболяване при употреба на някои статини, включително симвастатин, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, треска). При подозрение за интерстициално белодробно заболяване, терапията със статин трябва да се спре.

Употреба при деца и юноши (0-17-годишна възраст)
Безопасността и ефикасността на симвастатин при пациенти от 10 до 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, е била оценена в едно контролирано клинично изпитване при младежи II степен по Танер и нагоре и девойки поне една година след първата им менструация. Пациентите, лекувани със симвастатин са имали профил на безопасност, подобен на този при пациентите лекувани с плацебо.

Дози по-високи от 40 mg не са били изследвани при тази популация.
В това ограничено, контролирано проучване не е установен забележим ефект върху растежа или сексуалното узряване на младежите или девойките или какъвто и да било ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.2; 4.8 и 5.1). По време на лечението със симвастатин, на девойките трябва да бъдат предложени подходи за контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Ефикасността и безопасността не са били изследвани при пациенти на възраст < 18 години за период на лечение с продължителност > 48 седмици и е неизвестен дългосрочният ефект върху физическото, интелектуално и сексуално развитие. Симвастатин не е бил проучван при пациенти под 10 годишна възраст, както и при деца преди пубертета и момичета, които не са имали менструация.

Помощно вещество
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Лекарствени или растителни продукти, които инхибират метаболитните пътища на определени ензими (напр. CYP3A4) и/ или транспортери (напр. OATP1B), могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинова киселина и могат да доведат до повишен риск от миопатия/ рабдомиолиза.

Консултирайте се с информацията за предписване на всички едновременно приемани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия със симвастатин и/или потенциала за промени на ензима или транспортера, и за възможно коригиране на дозата или схемата на прилагане.

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидопонижаващи лекарствени продукти, които могат да предизвикат миопатия при самостоятелно приложение
Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, се увеличава при едновременно приложение с фибрати. Освен това има фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, водещо до повишаване на плазмените нива на симвастатин (вж. по-долу *Фармакокинетични взаимодействия* и точки 4.3 и 4.4). Няма данни, че когато симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно, рискът от миопатия да надхвърля сумата от индивидуалните рискове за всеки продукт. Няма достатъчно фармакокинетични данни и наблюдения на лекарствената безопасност за другите фибрати. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани със симвастатин едновременно с липид-модифициращи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Препоръките за предписване за взаимодействащите си агенти, са обобщени в таблицата по-долу (по-нататъшни подробности се съдържат в текста; вж. също точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Лекарствени взаимодействия, свързани с повишени риск от миопатия/рабдомиолиза

Взаимодействащи се агенти	**Препоръките за предписване**
Мощни CYP3A4 инхибитори: Итраконазол Кетоконазол Флуконазол Позаконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр. Нелфинавир) Боцепревир Телапревир Нефазодон Кобицистат Циклоспорин Даназол Гемфиброзил	Противопоказани със симвастатин
Други фибрати (освен фенофибрат)	Да не се превишава дневна доза от 10 mg симвастатин.
Фузидова киселина Палбоциклиб	Съпътстващото приложение не се препоръчва, когато се приема симвастатин.

Ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g/ден)	Не се препоръчва със симвастатин при азиатци.
Амиодарон Амлодипин Верапамил Дилтиазем Елбасвир Гразопревир	Да не се превишава дневна доза от 20 mg симвастатин.
Ломитапид	Да не се превишава дневна доза от 40 mg симвастатин дневно при пациенти с ХоФХ.
Дапомицин	Трябва да се обмисли временно спиране на симвастатин при пациенти, приемащи дапомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска (вж. точка 4.4.)
Сок от грейпфрут Рибоциклиб	Съпътстващото приложение трябва да се избягва, когато се приема симвастатин

Ефекти на другите лекарствени продукти върху симвастатин

Взаимодействия, включващи инхибитори на CYP3A4
Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване на концентрацията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечение със симвастатин. Тези инхибитори включват итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) бокепревир, телапревир, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат. Едновременното приложение с итраконазол води до увеличение повече от 10 пъти на експозицията към симвастатинова киселина (активният бета-хидроксикиселинен метаболит). Телитромицин е предизвикал 11 пъти увеличение на експозицията на симвастатинова киселина.

Поради това комбинациите с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), бокепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат са противопоказани, както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. точка 4.3). Ако лечението с мощни CYP3A4 инхибитори (агенти, които повишават AUC приблизително 5 кратно или повече) не може да се избегне, терапията със симвастатин трябва да се преустанови (и трябва да се обсъди употребата на алтернативен статин), докато то продължава. Комбинирането на симвастатин с други известни инхибитори на CYP3A4 с по-малка мощност: флуконазол, верапамил или дилтиазем трябва да става внимателно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Флуконазол
Редки случаи на рабдомиолиза, свързана с едновременното приложение на симвастатин и флуконазол са били докладвани (вж. точка 4.4).

Циклоспорин
Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на циклоспорин със симвастатин; затова употребата с циклоспорин е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4). Въпреки, че механизмът не е напълно ясен, циклоспорин увеличава AUC на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Това повишаване на AUC на симвастатинова киселина вероятно се дължи частично на инхибирането на CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременна употреба на даназол със симвастатин; затова употребата с даназол е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

Гемфиброзил
Гемфиброзил увеличава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибиране на пътищата на глюкуронидиране и/или OATP1B1 (вж. точки 4.3 и 4.4). Едновременното приложение с гемфиброзил е противопоказано.

Фузидовата киселина
Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно прилагане на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително и с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация. Ако лечението с форми за системно приложение на фузидова киселина е необходимо, лечението със симвастатин трябва да се прекрати по време на периода на лечение с фузидова киселина. Вж. също точка 4.4).

Амиодарон
Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон със симвастатин (вж. точка 4.4). При клинично изпитване, миопатия е била съобщена при 6% от пациентите, получаващи симвастатин 80 mg и амиодарон.
Поради това при пациенти, лекувани едновременно с амиодарон, дозата на симвастатин не трябва да надхвърля 20 mg дневно.

Блокери на калциевите канали

Верапамил
Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на верапамил със симвастатин 40 mg или 80 mg (вж. точка 4.4). Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение с верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на симвастатин киселина, което вероятно се дължи, в частност, до инхибиране на CYP3A4. Следователно, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно лечение с верапамил.

Дилтиазем
Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на дилтиазем и симвастатин 80 mg (вж. точка 4.4). Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина, вероятно поради инхибиране на CYP3A4. Следователно, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с дилтиазем.

Амлодипин
Пациентите на амлодипин, лекувани едновеменно със симвастатин, имат повишен риск от миопатия. Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на амлодипин предизвика 1,6-кратно увеличение на експозицията на симвастатин киселина. Следователно, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно лечение с амлодипин.

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

Тикагрелор

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

Умерени инхибитори на CYP3A4
Пациентите, приемащи други лекарства, имащи умерено инхибиращ ефект върху CYP3A4 едновременно със симвастатин, по-специално по-високи дози симвастатин, може да имат повишен риск от развитие на миопатия. (вж. точка 4.4).

Инхибитори на транспортния протеин OATP1B1
Симвастатиновата киселина е субстрат на транспортния протеин OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които за инхибитори на транспортния протеин OATP1B1, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на симвастатинова киселина и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP)
Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на BCRP, включително продукти съдържащи елбасвир или гразопревир може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ниацин (никотинова киселина)
Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременно приложение на симвастатин с липид-модифициращи дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина). Във фармакокинетично проучване, едновременното прилагане на еднократна доза от никотинова киселина с удължено освобождаване два грама със симвастатин 20 g води до слабо повишение на AUC на симвастатин и на симвастатинова киселина и на C_{max} на плазмените концентрациии на симвастатинова киселина.

Сок от грейпфрут
Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут води до 7-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина. Прием от 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер, също е довел до увеличение от 1,9 пъти. Поради това консумирането 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 със симвастатин при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчително е внимателно клинично проследяване на такива пациенти, приемащи тази комбинация.

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

Рифампицин
Тъй като рифампицин е мощен CYP3A4 индуктор, пациентите, подложени на дългосрочна терапия с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) могат да развият загуба на ефикасност на симвастатин. Във фармакокинетично проучване при нормални доброволци, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на симвастатинова киселина се понижава с 93% при съпътстващо приложение с рифампицин.

Ефекти на симвастатин върху фармакокинетиката на другите лекарствени продукти
Симвастатин не инхибира цитохром P450 3A4. Поради това не се очаква симвастатин да повлияе плазмените концентрации на вещества, метаболизиращи се от цитохром P450 3A4.

Перорални антикоагуланти
При две клинични изпитвания, едно върху здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролемия, симвастатин 20-40 mg дневно умерено е потенцирал ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, изразено като International Normalized Ratio (INR), се е увеличило в сравнение с изходното ниво от 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 съответно в проучването върху здрави доброволци и пациенти. Много рядко се съобщават случаи на повишен INR. При пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди началото на лечение със симвастатин и достатъчно често по време на ранната терапия, за да може лекарят да е сигурен, че няма значителни промени в него. След като веднъж се постигне стабилно протромбиново време, то може да се мониторира на обичайните интервали, препоръчвани при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти. При промяна на дозата на симвастатин или преустановяване на лечението трябва да се повтори същата процедура. Лечението със симвастатин при пациенти, които не се лекуват с антикоагуланти, не е било свързано с кървене или промени в протромбиновото време.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания със симвастатин върху бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени малформации след интраутеринна експозиция на инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременности обаче, експонирани по време на първото тримесечие на симвастатин или друг сроден инхибитор на HMG-CoA редуктазата, честотата на вродените малформации е била сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. Този брой бременности е бил статистически достатъчен за изключване на увеличение на вродените аномалии 2,5 пъти или повече над изходната честота.

Въпреки, че няма данни за разлики в честотата на вродените малформации в потомството на пациенти, лекувани със симвастатин или друг сроден инхибитор на HMG-CoA редуктазата, в сравнение с честотата, наблюдавана в общата популация, лечението на майката със симвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено преустановяването на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало да има малко значение за късния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия. Поради тези причини симвастатин не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да се преустанови по време на бременността или докато се определи, че жената не е бременна (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене
Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човека. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в човешката кърма и поради потенциално сериозните нежелани реакции, жените, лекувани със симвастатин не трябва да кърмят бебетата си (вж. точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Симвастатин не повлиява или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Когато обаче се шофират моторни превозни средства или се работи с машини, трябва да се има предвид, че по време на постмаркетинговия опит в редки случаи се съобщава за замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на следните нежелани лекарствени реакции, които са били съобщени по време на клинични изпитвания и/или след пускане на пазара, се категоризират на базата на оценка на тяхната честота в големи, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания, включително и HPS и 4S с 20 536 и 4444 пациенти съответно (вж. точки 5.1). При HPS са отбелязвани само сериозните нежелани събития, като миалгия, повишение на серумните трансаминази и КК. При 4S са отбелязвани всички нежелани събития, изброени по-долу. Когато в тези клинични изпитвания честотата в групата със симвастатин е била по-малка или подобна на тази в групата с плацебо и е наблюдавана подобна честота на спонтанни съобщения с възможна причинно-следствена връзка, тези нежелани събития са категоризирани като “редки”.

При HPS (вж. точка 5.1), включващ 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg симвастатин дневно (n = 10 269) или плацебо (n = 10 267), профилите на безопасност са били сравними между пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg и болните с плацебо през средно 5-те години на изследване. Честотата на преустановяване поради нежелани реакции е била сравнима (4,8% при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1% при групата с плацебо). Честотата на миопатия е била под 0,1% при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg. Повишение на трансаминазите (≥ 3 х ГРГ потвърдено при повторно изследване) е наблюдавано при 0,21% (n = 21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg в сравнение с 0,09% (n = 9) от болните с плацебо.

Честотата на нежелани събития е класифицирана според следните критерии: Много чести (> 1/10), Чести (≥ 1/100, < 1/10), Нечести (≥ 1/1000, < 1/100), Редки (≥ 1/10 000, < 1/1000), Много редки (< 1/10 000) , с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:
Редки: анемия

Нарушения на имунната система:
Много редки: анафилаксия

Психични нарушения:
Много редки: безсъние
С неизвестна честота: депресия

Нарушения на нервната система:
Редки: главоболие, парестезии, замайване, периферна невропатия
Много редки: нарушения на паметта
С неизвестна честота: миастения гравис

Нарушения на очите:
Редки: замъглено зрение, нарушено зрение
С неизвестна честота: очна миастения

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:
С неизвестна честота: интерстициално белодробно заболяване (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: запек, коремна болка, метеоризъм, 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, алопеция
Много редки: лихеноидни лекарствени ерупции

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения:
Редки: миопатия* (включително миозит), рабдомиолиза с или без бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4), миалгия, мускулни спазми, миозит, полимиозит
Много редки: мускулна руптура

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

С неизвестна честота: тендинопатия, понякога усложнени с руптура, имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ)**

**Много рядко са съобщавани случаи на имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ), автоимунна миопатия, по време на и след лечение с някои статини. Клинично ИМНМ се характеризира с: персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназа, които се запазват, въпреки прекратяване на лечението със статини, мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия без значимо възпаление, подобрение с имуносупресивни средства (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:
Много редки: гинекомастия
С неизвестна честота: еректилна дисфункция

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:
Рядко: астения

Изявен синдром на свръхчувствителност се съобщава рядко. Той включва някои от следните симптоми: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, фебрилитет, зачервяване на лицето, диспнея и неразположение.

Лабораторни изследвания:
Редки: повишение на серумните трансаминази (аланин аминотрансфераза, аспатрат аминотрансфераза, γ-глутамил транспептидаза) (вж. точка 4.4 *Ефекти върху черния дроб*), повишена алкална фосфатаза; повишени серумни нива на КК (вж. точка 4.4).

Повишаване на HbAlc и серумните нива на глюкоза на гладно са съобщавани при статини, включително симвастатин.

При постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на когнитивно увреждане (напр. загуба на паметта, разсеяност, амнезия, увреждане на паметта, объркване), свързани с употребата на статини, включително симвастатин. Съобщенията обикновено не са сериозни и са обратими при прекъсване на лечението със статин, с различно време на поява на симптомите (1 ден до години) и отзвучаване на симптомите (медиана 3 седмици).

Следните допълнителни нежелани реакции са докладвани при някои статини:
- Нарушения на съня, включително кошмари

- Сексуална дисфункция
-
- Захарен диабет: честота ще зависи от наличието или липсата на рисковите фактори (кръвна захар на гладно ≥ 5,6 mmol/L, ИТМ> 30kg/ m2, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония)

Педиатрична популация
В 48 седмично проучване, включващо деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация) от 10 - 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n= 175), профилът на безопасност и поносимост на групата лекувана със симвастатин е бил подобен на този при групата лекувана с плацебо. В дългосрочен план ефектът върху физическото, интелектуално и сексуално развитие не е известен. В момента няма достатъчно налични данни след една година на лечение (вж. точки 4.2,4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Досега са съобщени няколко случая на предозиране; максималната погълната доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение при предозиране. В такъв случай се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG CoA редуктазата,
АТС код: C10AA01

Сред перорално приложение, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната активна бета-хидроксикиселинна форма, оказваща мощен инхибиращ ефект върху HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси – 3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, ранно и скорост-определящо стъпало в биосинтезата на холестерола.

Симвастатин намалява както нормалните, така и повишените концентрации на LDL-C. LDL се формира от протеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира предимно от LDL рецептор с висок афинитет. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на симвастатин може да включва намаление на концентрациите на VLDL-холестерола (VLDL-C) и индукция на LDL рецептор, водещо до намалена продукция и повишен катаболизъм на LDL-C. Концентрациите на аполипопротеин В също намаляват значително по време на лечение със симвастатин. Освен това, симвастатин умерено увеличава HDL-C и намалява плазмените триглицериди (TG). В резултат на тези промени съотношението общ холестерол към HDL-C и LDL-C към HDL-C се намалява.

Висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или налична исхемична болест на сърцето

При Heart Protection Study (HPS) ефектите от лечението със симвастатин са били оценени при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години), с или без хиперлипидемия, и с исхемична болест на сърцето, друго оклузивно артериално заболяване и захарен диабет. По време на това изследване 10 269 пациенти са били лекувани със симвастатин 40 mg дневно и 10 267 пациенти са получавали плацебо в продължение на средно 5 години. В началото 6793 пациенти (33%) са имали нива на LDL-C под 116 mg/dL; 5063 пациенти (25%) са имали нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL; и 8680 пациенти (42%) са имали нива над 135 mg/dL.

Лечението със симвастатин 40 mg дневно е намалило значимо риска от смъртност от всякакви причини в сравнение с плацебо (1328 [12,9%] при пациентите, лекувани със симвастатин срещу 1507 [14,7%] при пациентите с плацебо; p = 0,0003), поради 18% намаление на честотата на смърт поради коронарно заболяване (587 [5,7%] срещу 707 [6.9%]; p = 0,0005; намаление на абсолютния риск 1.2%). Намалението на смъртността по неваскуларни причини не е достигнало статистическа значимост. Симвастатин е намалил и риска от големи коронарни събития (съставна крайна точка, състояща се от нефатални МИ или смърт от ИБС) с 27% (p < 0,0001). Симвастатин е намалил необходимостта от реваскуларизация (включително байпас на коронарна артерия или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферна или друга некоронарна реваскуларизация с 30% (p ≤ 0,0001) и 16% (p = 0,006) съответно. Симвастатин е намалил риска от инсулт с 25% (p ≤ 0,0001), което се отдава на намаление на случаите с исхемичен инсулт с 30% (p ≤ 0,0001). Освен това, в подгрупата на пациенти с диабет, симвастатин е намалил риска от развитие на макроваскуларни усложнения, включително и периферна реваскуларизация (операция или ангиопластика), ампутацията на долните крайници или язви на краката с 21% (p = 0.0293). Делът на намаление на честотата на събитията е била подобна във всяка подгрупа от изследваните пациенти, включително тези без исхемична болест, но със заболяване на мозъчните или периферните артерии, мъже и жени, под или над 70-годишна възраст в началото на изпитването, наличие или отсъствие на хипертензия, и особено на тези с LDL холестерол под 3.0 mmol/l при включването в изследването.

В Scandinavian Simvasattin Survival Study (4S), ефектът от лечението със симвастатин върху общата смъртност е оценяван при 4444 пациенти с ИБС и общ холестерол в началото на изследването 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване пациенти със стенокардия или анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) са били лекувани с диета, стандартно лечение или симвастатин 20-40 mg дневно (n = 2221) или с плацебо (n = 2223) в продължение на средно 5,4 години. Симвастатин е намалил риска от смърт с 30% (намаление на абсолютния риск с 3,3%). Рискът от смърт от ИБС е бил намален с 42% (намаление на абсолютния риск с 3,5%). Симвастатин е намалил и риска от голямо коронарно събитие (смърт от ИБС плюс доказан в болнични условия безмълвен нефатален МИ) с 34 %. Освен това, симвастатин е намалил значимо риска от летални плюс нелетални мозъчносъдови събития (инсулт и преходни исхемични пристъпи) с 28%. Няма статистически значима разлика между групите по отношение на некардиоваскуларната смъртност.

Проучването Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) оценява ефекта от лечението със симвастатин 80 mg срещу 20 mg (средно проследяване 6,7 години) на големи съдови инциденти (MVEs; определяни като фатални CHD, нефатален MI, процедура на коронарна реваскуларизация, нефатален или фатален инсулт, или процедура за периферна реваскуларизация) при 12 064 пациенти с преживян инфаркт на миокарда. Няма значима разлика в честотата на MVEs между две групи; симвастатин 20 mg (N = 1553; 25.7%) спрямо симвастатин 80 mg (N = 1477; 24.5%), RR 0.94, 95% CI: 0,88 до 1,01 . Абсолютната разлика в LDL-C между двете групи в хода на проучването е 0,35 ± 0.01 mmol/L. Профилът на безопасност е сходен между двете групи на лечение с изключение, че честотата на миопатия е приблизително 1,0% при пациентите на симвастатин 80 mg в сравнение с 0,02% при пациенти на 20 mg. Приблизително половината от тези случаи на миопатия са възникнали по време на първата година от лечението. Честотата на миопатия по време на всяка следваща година от лечението е приблизително 0,1%.

<u>Първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия</u>

При клинични изпитвания, сравняващи ефективността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL-C е било 30, 38, 41 и 47% съответно. При изследвания на пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия, лекувани със симвастатин 40 mg и 80 mg, средното намаление на триглицеридите е било 28 и 33% (плацебо: 2%) съответно, а средното увеличение на HDL-C е било 13 и 16% (плацебо: 3%) съответно.

Клинични проучвания при деца и юноши (на възраст 10-17 години)
В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациенти (99 младежи II степен по Танер и нагоре и 76 девойки, които са поне една година след първата им менструация) на възраст от 10 -17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ), са били разпределени да получават симвастатин или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-C> 189 mg/dL. Дозировката на симвастатин (веднъж дневно, вечер) е била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици и 40 mg след това. В продължение на 24-те седмици, 144 пациенти са предпочели да продължат терапията и са получавали 40 mg симвастатин или плацебо.

Симвастатин значително е намалил плазмените нива на LDL-C, TG, и апо-B. Резултатите от удължаване на приема до 48 седмици, са били сравними с получените при основното проучване. След 24 седмично лечение се е достигнало средно ниво на LDL-C 124,9 mg/dL (граници: 64,0 - 289,0 mg/dL) при групата, лекувана със симвастатин 40 mg, отнесено към 207,8 mg/dL (граници: 128,0-334,0 mg/dL) при групата, лекувана с плацебо.

След 24 седмично лечение със симвастатин (с нарастващи дози от 10, 20 и до 40 mg дневно при интервал от 8 седмици), симвастатин понижава средното изходно ниво на LDL-C с 36,8 % (плацебо: 1,1 % увеличение от първоначалния), апо B с 32,4 % (плацебо: 0,5 %) и средната стойност на TG нивата с 7,9 % (плацебо: 3,2 %), и е увеличил средните HDL-C нива с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). В дългосрочен план ползата на симвастатин при сърдечносъдовите случаи при деца с ХФХ е неизвестна.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който бързо се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидрокси киселина, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се извършва предимно в черния дроб; скоростта на хидролиза в човешката плазма е много бавна.

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

Абсорбция
При човека симвастатин се резорбира добре и се подлага на екстензивна екстракция при първо преминаване през черния дроб. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е първичното място на действие на активната форма. Установено е, че бионаличността на бета-хидрокси киселината в системното кръвообращение след перорално приложение на симвастатин е под 5% от дозата. Максимална плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приложение на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява абсорбцията.

Фармакокинетиката след еднократно и многократно приложение на симвастатин показва, че след многократно приложение не се наблюдава кумулиране на лекарствения продукт.

Разпределение
Свързването на симвастатин и активния му метаболит е > 95%.

Елиминиране
Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5). Основните метаболити на симвастатин в човешката плазма са бета-хидрокси киселина и четири други активни метаболити. След перорално приложение на радиоактивен симвастатин на хора 13% от радиоактивността се екскретира с урината и 60% с фекалиите до 96 часа. Количеството, което се открива във фекалиите, представлява еквивалента на лекарствения продукт, екскретиран в жлъчката, както и нерезорбираното лекарство. След интравенозно инжектиране на бета-хидрокси киселина, времето на полуелиминиране е средно 1,9 часа. Средно само 0,3% от венозната доза се екскретира в урината като инхибитор. Симвастатин се поема обратно активно от хепатоцитите чрез транспортер OATP1B1.

Симвастатин е субстрат на ефлуксния транспортер BCRP.

Специални популации
Носители на SLCO1B1 ген c.521T>C алел имат по-ниско активем OATP1B1. Експозицията (AUC) на основния активен метаболит, симвастатинова киселина, е 120% при хетерозиготните носители (CT) на C-алела и 221% при хомозиготните (CC) носители, сравнена с тази на носители на общия генотип (TT). C-алелът има честота от 18% при Европейската популация. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм има риск от завишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Според обичайните фармакодинамични изследвания върху животни, токсичността след многократно приложение, изследванията за генотоксичност и канцерогенност няма други рискове за пациента, различни от тези, които може да се очакват като се има предвид фармакологичният механизъм на действие. При максимално поносими дози при плъхове и зайци симвастатин не е предизвикал фетални малформации и ефект върху фертилитета, репродуктивната функция или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано нишесте
Бутилхидроксианизол
Лимонена киселина
Аскорбинова киселина
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза
Талк
Пропилен гликол
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC -фолио, Alu- фолио): 28 и 90 филмирани таблетки от 10 mg в кутия.
Блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC - фолио, Alu- фолио): 28 и 90 филмирани таблетки от 20 mg в кутия.
Блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC - фолио, Alu- фолио): 14, 28 и 90 филмирани таблетки от 40 mg в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050264
20050265
20050266

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

Дата на първо разрешаване: 04.05.2005
Дата на последно подновяване: 11.02.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26 Март 2026