

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOSTATIN 10 mg film-coated tablets

ЗОСТАТИН 10 mg филмирани таблетки

ZOSTATIN 20 mg film-coated tablets

ЗОСТАТИН 20 mg филмирани таблетки

ZOSTATIN 40 mg film-coated tablets

ЗОСТАТИН 40 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ № 2183-5, 29.05.08
Одобрено: 15/25.03.08

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ZOSTATIN 10mg и ZOSTATIN 40 mg са бели, кръгли филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

ZOSTATIN 20 mg са бели, кръгли филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

#### ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)

При пациенти с висок риск от развитие на ИБС (с или без хиперлипидемия), т.е. при пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друго мозъчно-съдово увреждане, периферна съдова болест или с доказана ИБС, ZOSTATIN е показан за:

- Намаляване на общата смъртност чрез намаляване смъртността от ИБС
- Намаляване на риска от големи съдови инциденти (което включва нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, мозъчен инсулт)
- Намаляване необходимостта от провеждането на коронарни ревакуларизационни процедури (байпас на коронарните артерии и перкутанна коронарна интервенция).



При пациенти с диабет ZOSTATIN е показан за намаляване риска от развитието на усложнения от страна на големите периферни съдове, като ампутация на долните крайници, появата на язви в областта на краката и необходимостта от провеждането на реваскуларизационни процедури.

При пациенти с хиперхолестеролемия и ИБС ZOSTATIN е показан за забавяне прогресията на коронарната атеросклероза, включително появата на нови лезии и нови пълни оклузии.

### ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Симвастатин е показан съвместно с диета за намаляване на повишените нива на общия холестерол (общ С), холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), аполипопротеин В (апо-В) и триглицеридите (TG) и за повишаване на холестерола с висока плътност (HDL-C) при пациенти с първична хиперхолестеролемия, вкл. хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (хиперлипидемия на Fredrickson тип IIa) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (хиперлипидемия на Fredrickson тип IIb), когато ефектът от диетата или другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Симвастатин е показан и като съпътстващо лечение (съвместно с диета и други нефармакологични средства) за намаляване на повишения общ холестерол, LDL-C и апо-В при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, когато ефектът от диетата или другите нефармакологични средства е недостатъчен.

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Пациентът трябва да спазва стандартна холестерол-понижаваща диета преди започване на лечението със симвастатин и да се придържа към тази диета по време на терапията с лекарствения продукт.

Дозата на симвастатин варира от 5 до 80 mg дневно, приета еднократно, вечер. Когато е необходимо коригиране на дозата, то това трябва да става през интервал не по-малък от 4 седмици, като максималната дневна доза е 80 mg дневно, приета еднократно, вечер.

### ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)

При пациенти с висок риск от развитие на ИБС (с или без хиперлипидемия), т.е. при пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друго мозъчно-съдово увреждане, периферна съдова болест или с доказана ИБС, обичайната начална доза е 40 mg, веднъж дневно, вечер.



## ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Обичайната начална доза е 20 mg дневно приета като еднократна дневна доза вечер. При пациенти, при които е необходимо значително намаляване на LDL-холестерола (над 45%), може да се започне с доза от 40 mg, веднъж дневно, вечер. Пациентите с лека до умерена хиперхолестеролемия могат да бъдат лекувани с начална доза от 5 mg симвастатин.

В случай, че се налага промяна на дозата, то това трябва да стане по описания в началото начин.

## ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Въз основа на резултатите от проведените контролирани клинични проучвания, препоръчаната начална доза симвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 40 mg на ден, вечер или 80 mg дневно, разделена на две дози от 20 mg и една доза от 40 mg, приета вечер. При тези пациенти симвастатин трябва да се използва като допълващо лечение към други холестерол-понижаващи методи (напр. LDL-афереза) или самостоятелно, ако подобни терапевтични методи са неприложими.

## КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ

Симвастатин е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини.

Ако пациентите приемат едновременно циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати (с изключение на фенофибрат) или ниацин, то дозата на симвастатин не трябва да превишава 10 mg дневно. При едновременно приемане с амиодарон или верапамил, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно (вж. т. 4.4 и т. 4.5).

## ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Тъй като симвастатин не притежава значителна бъбречна екскреция, при пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност не се налага промяна на дозата.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), прилагането на дози, превишаващи 10 mg дневно, трябва да бъде внимателно обмислено и ако се прецени необходимостта от тяхното прилагане, то това трябва да става с повишено внимание и при редовно проследяване на пациента (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.



- Активно чернодробно заболяване или персистиращо увеличаване на серумните трансаминази с неизвестен произход.
- Бременност и кърмене (вж. също точка 4.6. Бременност и кърмене).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Ефекти върху мускулите (миопатия/рабдомиолиза)

Симвастатин, подобно на останалите инхибитори на 3-хидрокси-3 метилглутарил-коензим А (HMG-CoA)- редуктазата може да доведе до появата на миопатия, която се проявява с мускулна болка или слабост, свързани с повишаване на нивата на серумната креатинкиназа (СК) (> 10 пъти над горната граница на нормата). Описани са и случаи на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност в резултат на миоглобинурията, в редки случаи с фатален изход. Рискът от миопатия нараства при висока инхибиторна активност спрямо HMG-CoA-редуктазата.

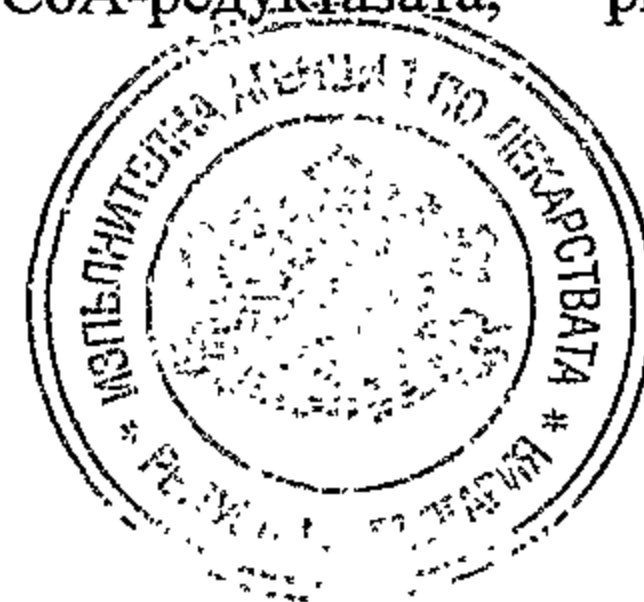
*Рискът от миопатия/рабдомиолиза нараства при едновременното приложение на симвастатин със следните продукти:*

- Мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори или нефазодон, особено при приложението на високи дози симвастатин.
- Гемфиброзил и други фибрати (с изключение на фенофибрат), ниацин (никотинова киселина) в понижаващи липидите дози (> 1g дневно), особено при високи дози симвастатин. При едновременното приложение на симвастатин и фенофибрат не е доказано повишаване на риска от миопатия, спрямо този при самостоятелното приложение.
- Циклоспорин или даназол, особено при високи дози симвастатин.
- Амиодарон или верапамил, особено при високи дози симвастатин.
- Дилтиазем: установено е слабо повишение на риска от миопатия при пациенти на лечение с дилтиазем и симвастатин в доза 80 mg дневно. При едновременното приложение на симвастатин 40 mg дневно и дилтиазем не е доказано повишаване на риска от миопатия спрямо този при самостоятелното приложение.

Както при останалите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим.

*Мерки за намаляване на риска от миопатия*

##### Общи мерки



Пациентите, започващи лечение със симвастатин, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия и да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за внезапно проявила се мускулна болка, свръхчувствителност или слабост. Повишаването на нивата на серумната креатинкиназа с повече от 10 пъти над горната граница на нормата при пациент с неизяснени мускулни симптоми е индикация за миопатия. В случай, че е установена или се подозира миопатия, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено. В повечето случаи незабавното преустановяване приема на симвастатин води до отзвучаване на симптомите от страна на мускулите и нормализиране стойностите на серумната креатинкиназа.

При много от пациентите с рабдомиолиза са налице значими предразполагащи фактори. Такива са например тежка бъбречна недостатъчност, обикновено в резултат на продължителен и неконтролиран диабет. При тези пациенти увеличаването на дозата трябва да става с повишено внимание.

При пациенти, на които предстои хирургична интервенция, приемът на симвастатин трябва да бъде преустановен няколко дни преди операцията.

Необходимо е повишено внимание и редовно проследяване при пациенти с предишна анамнеза за миопатия в резултат на употребата на статини или фибрати, както и при такива с предразполагащи фактори за появата на рабдомиолиза, независимо от лечението (напр. пациенти с неконтролиран хипотиреоидизъм, с фамилна или лична анамнеза за наследствено мускулно заболяване или злоупотреба с алкохол).

#### Мерки за намаляване на риска от миопатия в резултат на взаимодействие с други лекарствени продукти

Лекарите, които предвиждат комбинирано лечение със симвастатин и лекарствени продукти, за които е известно, че повишават риска от миопатия, трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове и редовно да проследяват пациентите за появата на мускулна болка, умора и слабост, особено в първите няколко месеца от началото на лечението и в случай на повишаване на дозата на някое от лекарствата. Необходимо е и проследяване нивата на серумната креатинкиназа, независимо че подобен мониторинг не може да предотврати проявите на миопатия.

Не се препоръчва едновременен прием на симвастатин с мощни инхибитори на СYP3A4, като итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори или нефазодон. В случаите, при които подобни комбинации не могат да бъдат избегнати, трябва да се предприеме временно преустановяване на лечението със симвастатин.



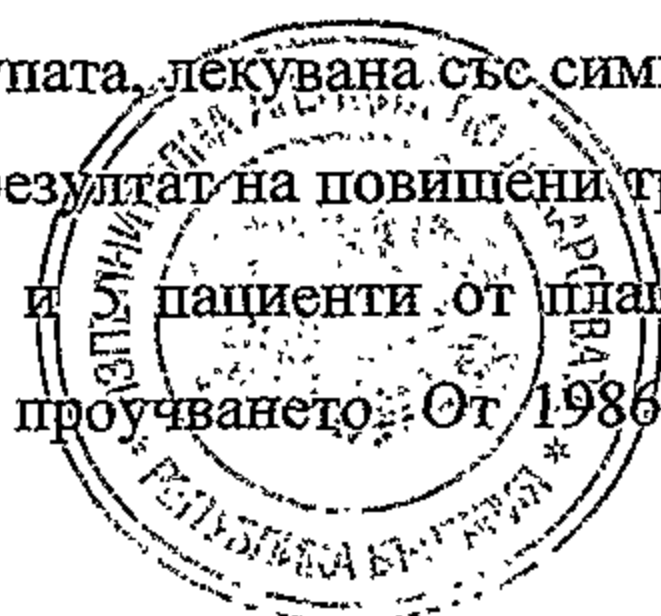
При едновременно приложение с циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати (с изключение на фенофибрат) или ниацин (никотинова киселина) в понижаващи липидите дози ( $> 1\text{g}$  дневно), дозата на симвастатин не трябва да превишава  $10\text{ mg}$  дневно. Комбинирането на симвастатин с фибрати или ниацин трябва да се избягва, освен ако ползата от понижението на липидите е по-голяма от потенциалния риск, свързан с подобна лекарствена комбинация. Прилагани са комбинации на фибрати или ниацин с ниски дози симвастатин, без данни за появата на миопатия по време на краткосрочни клинични проучвания и стриктно проследяване на пациентите. Обикновено добавянето на тези лекарства към лечението със симвастатин е свързано с леко допълнително понижение на LDL-C, въпреки възможността за по-изразено понижение на нивата на триглицеридите и повишаване на HDL-C. Ако комбинирането на някое от тези лекарства и симвастатин се преценява като необходимо, то трябва да се има предвид, че рискът от миопатия е по-нисък при приложението на ниацин в сравнение с фибратите.

Дозата на симвастатин не трябва да превишава  $20\text{ mg}$  дневно при пациенти, приемащи едновременно амиодарон или верапамил, освен в случаите, когато ползата от лечението превишава потенциалния риск от миопатия.

#### Чернодробни ефекти

По време на клинични проучвания при някои от възрастните, лекувани със симвастатин, е установено персистиращо повишение ( $> 3$  пъти над нормалните стойности) на серумните трансаминази. След временно или окончателно преустановяване на приема на симвастатин при тези пациенти, нивата на трансаминазите бавно намаляват до достигането на изходните стойности. Установените промени не са свързани с жълтеница или други клинични прояви или симптоми. Не са установени признаци на свръхчувствителност. Някои от тези пациенти са имали промени в чернодробните тестове преди началото на лечението или са употребявали значителни количества алкохол.

В рамките на клиничното проучване 4S (виж 5.1. Фармакодинамични свойства) броят на пациентите с повишаване на повече от една от трансаминазите с  $> 3$  пъти над нормалните стойности не се различава значимо между групата, лекувани със симвастатин и плацебо-групата [14 (0,7%) и 12 (0,6%)]. Честотата на единичните повишавания на ALT до 3 пъти над нормата през първата година е значимо по-висока при групата, лекувана със симвастатин (20 спрямо 8,  $p = 0,023$ ), но не и през следващите години. В резултат на повишени трансаминази 8 пациенти от групата, приемала симвастатин ( $n=2221$ ) и 8 пациенти от плацебо-групата ( $n=2223$ ) са преустановили лечението и участието си в проучването. От 1986 пациенти с



изходно нормални стойности на функционалните чернодробни тестове, лекувани със симвастатин в рамките на 4S проучването, само при 8 (0,4%) се отчита впоследствие повишаване на чернодробните показатели с повече от 3 пъти над горната граница на нормата или са прекъснали проучването поради повишаване на трансаминазите в рамките 5,4- годишната продължителност на проучването. При всички пациенти в това проучване лечението е започнато с доза от 20 mg симвастатин, която е увеличена до 40 mg при 37% от тях.

В рамките на 2 контролирани клинични проучвания при 1105 пациенти честотата на персистиращото повишение на чернодробните трансаминази (преценено като лекарствено-индуцирано) след 6 месеца е била съответно 0,7% при доза от 40 mg и 1,8% при доза от 80 mg.

Препоръчва се провеждането на чернодробни функционални тестове преди началото на лечението и периодично след това (напр. на 6 месеца) през първата година от лечението или до 1 година след последното повишаване на дозата при всички пациенти. Когато дозата е повишена до 80 mg, е необходимо да се проведе допълнително изследване след 3 месеца. Специално внимание трябва да се обръща на пациентите, при които се отчита повишаване на серумните трансаминази, като при такива пациенти е необходимо своевременно повтаряне на изследването и редовно след това. Приложението на лекарствения продукт трябва да се преустанови, ако се установи, че нивата на трансаминазите продължават да се повишават и особено, когато се отчита трайно увеличение с над 3 пъти над горната граница на нормата.

Този лекарствен продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи големи количества алкохол и при такива с чернодробно заболяване. Наличието на активно чернодробно заболяване или персистиращо повишение на серумните трансаминази с неустановен произход са противопоказания за употребата на симвастатин.

Подобно на други липидо-понижаващи средства, симвастатин може да доведе до умерено повишаване на серумните трансаминази (с по-малко от 3 пъти над нормата). Обикновено, тези промени се проявяват скоро след началото на лечението, често са преходни, без други съпътстващи симптоми и не налагат преустановяване на лечението.

#### Офталмологични промени

Дори при отсъствие на фармакологично лечение се очаква честотата на помътняване на лещите да нараства с възрастта, в резултат на стареенето. Данните от продължителни



клинични проучвания не са показали неблагоприятен ефект на симвастатин върху лещите при човека.

#### Пациенти в напреднала възраст

При пациентите на възраст над 65 години, приемали симвастатин в рамките на проведените клинични проучвания, ефективността на лечението, оценена по степента на понижение на общия холестерол и на LDL-C, е подобна на тази в общата популация, като не е наблюдавано и повишение на честотата на нежеланите ефекти или промените в лабораторните показатели.

#### Предупреждения относно помощните вещества

Тъй като този лекарствен продукт съдържа бутилхидроксианизол като помощно вещество, той може да предизвика дразнене на очите, кожата и лигавиците.

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

Гемфиброзил, фибрати, ниацин (никотинова киселина) в липидо-понижаващи дози ( $\geq 1$  g ден) увеличават риска от миопатия, когато се приемат едновременно със симвастатин, вероятно поради факта, че те самостоятелно могат да предизвикат увреждания на мускулите (вж. 4.4.). Няма данни тези продукти да повлияват фармакокинетиката на симвастатин.

#### Взаимодействия на нивото CYP3A4

Симвастатин не е инхибитор на CYP3A4 и не се очаква да повлиява плазмените концентрации на други лекарства, метаболизирани от този ензим (вж 5.2. Фармакокинетични свойства). Симвастатин обаче е субстрат на CYP3A4 и съответно продуктите, явяващи се мощни инхибитори на този ензим, могат да повишат риска от миопатия поради увеличаване на плазмената концентрация на симвастатин. Подобни продукти са циклоспорин, мебефрадил, итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори и нефазодон (вж. точка 4.4.).

Амиодарон и верапамил също може да инхибират метаболизма на симвастатин. Дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно амиодарон или верапамил, освен в случаите, когато ползата от лечението превишава потенциалния риск от миопатия.

Дилтиазем: установено е слабо повишение на риска от миопатия при пациенти на лечение с дилтиазем и симвастатин в доза 80 mg дневно. При едновременното приложение на





симвастатин 40 mg/дневно и дилтиазем не е доказано повишаване на риска от миопатия, спрямо този при самостоятелното приложение.

Сокът от грейпфрут съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и следователно може да повишава плазмените концентрации на лекарствата, които се метаболизират от този ензим. Ефектите от редовната консумация на сок от грейпфрут (1 чаша от 250 ml дневно) са минимални (13 % увеличаване на инхибиторната активност върху HMG-CoA-редуктазата, отчетена с помощта на площта под кривата на съотношението концентрация- време (AUC)) и нямат клинично значение. Употребата на големи количества (> 1 литър дневно) обаче е свързана със значително повишаване на плазмената инхибираща активност върху HMG-CoA-редуктазата по време на лечение със симвастатин и трябва да се избягва.

#### Кумаринови производни

В рамките на две клинични проучвания, едно при здрави доброволци и едно при пациенти с хиперхолестеролемия, прилагането на 20-40 mg симвастатин е свързано с умерено повишаване на ефектите на кумариновите антикоагуланти: установено е повишаване на протромбиновото време, съобщавано като интернационално нормализирано съотношение (INR) от 1,7 до 1,8 при здравите доброволци и от 2,6 до 3,4 за пациентите с хиперхолестеролемия. Протромбиновото време при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, трябва да бъде определено преди започване на терапия със симвастатин и да се проследява достатъчно често след това с оглед доказване на отсъствието на значителни промени в този показател. След като се установи стабилно протромбиново време, то трябва да се проследява през интервалите, които нормално се препоръчват при пациентите, лекувани с кумаринови антикоагуланти. Същата процедура следва да се повтори и в случаите, при които дозата на симвастатин се повишава или лечението с него се преустановява. Лечението със симвастатин без едновременно приемане на антикоагуланти не е свързано с кръвоизливи или промени в протромбиновото време.

#### Пропранолол

При здрави доброволци не са установени клинично значими фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия при едновременно прилагане на еднократни дози симвастатин и пропранолол.

#### Дигоксин



Едновременното приложение на симвастатин и дигоксин при здрави доброволци е свързано със слабо повишаване (под 3 ng/ml) на плазмените концентрации на дигиталисовия гликозид (определени чрез радиоимунен метод) в сравнение с пациентите, приемали едновременно дигоксин и плацебо.

#### Други едновременно приемани лекарства

При проведени клинични проучвания симвастатин е прилаган едновременно с АСЕ-инхибитори, бета-блокери, диуретици и нестероидни противовъзпалителни средства без поява на клинично значими лекарствени взаимодействия.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### Бременност

Симвастатин е противопоказан по време на бременност.

Атеросклерозата е хронично състояние и преустановяването на приема на хиполипидемични лекарства по време на бременността би следвало да има слабо влияние по отношение на дългосрочната еволюция и ефективността на лечението на първичната хиперхолестеролемия. Нещо повече, холестеролът и други продукти от неговия биосинтез са есенциално необходими за феталното развитие, вкл. за синтеза на стероидни хормони и изграждането на клетъчните мембрани. Така поради способността на симвастатин и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата да потискат синтеза на холестерол и вероятно на други продукти на този метаболитен път, симвастатин е противопоказан по време на бременност. Симвастатин трябва да се прилага при жени в детородна възраст само ако се счита, че вероятността за забременяване е изключително ниска. В случай, че пациентката забременее по време на лечението, приемът на симвастатин трябва да бъде незабавно преустановен и пациентката да бъде осведомена относно потенциалния риск за плода.

Описани са случаи на вродени аномалии при деца, чиито майки са приемали инхибитори на HMG-CoA-редуктазата по време на бременността (вж. точка 4.3. Противопоказания). Анализът на приблизително 200 бременности и съответното проследяване на жени, приемали симвастатин или друг структурно близък инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, показва, че честотата на вродените аномалии, спонтанните аборти и феталната смърт/мъртвородени деца не е по-висока от честотата в общата популация. Тъй като безопасността при бременни жени не е установена и освен това лечението със симвастатин по време на бременността не осигурява значителна полза за пациентката, е необходимо лечението със симвастатин да се преустанови при установяване на бременност.



## Кърмене

Не е известно дали симвастатин се отделя с кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират с кърмата и поради потенциалния риск от сериозни нежелани ефекти, пациентките, които приемат симвастатин, не трябва да кърмят своите деца (вж. точка 4.3. Противопоказания).

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

Няма данни за влиянието на симвастатин върху способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

В повечето случаи нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни. При проведените контролирани клинични проучвания по-малко от 2% от пациентите са прекъснали приема на симвастатин поради нежелани лекарствени реакции, преценени като свързани с лечението.

По-долу е представена системно-органната класификация на нежеланите лекарствени реакции, както и тяхната честота (много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).

### Нарушения на кръвта и лимфната система

редки:           анемия

### Нарушения на нервната система

редки:           главоболие, парастезии, замаяност, периферна невропатия

### Стомашно-чревни нарушения

много чести: запек

чести:           коремна болка, метеоризъм, диспепсия, диария, гадене, повръщане

редки:           панкреатит

### Хепато-билиарни нарушения

редки:           хепатит/жълтеница

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

редки:           обрив, сърбеж, алопеция



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

редки: миопатия, рабдомиолиза, миалгия, мускулни крампи

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

редки: астения

### Нарушения на имунната система

редки: алергични реакции (напр. ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, зачервяване на кожата, диспнея)

### Изследвания:

редки: повишаване на серумните трансминази, алкалната фосфатаза,  $\gamma$ -глутамил транспептидазата и серумната СК (вж. точка 4.4.).

## 4.9. Предозиране

Описани са няколко случая на предозиране, като при нито един от пациентите не са установени специфични симптоми и всички се възстановяват без последствия. Максималната приета доза е била 3,6 g.

В случай на предозиране лечението е симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: C10AA01

Симвастатин е липидо-понижаващо средство, получено по синтетичен път от ферментационен продукт на *Aspergillus terreus*.

След перорален прием симвастатин, представляващ неактивен лактон, се подлага на хидролиза до съответната  $\beta$ -хидроксикарбоксилна форма. Това е основният метаболит на симвастатин, който се явява и инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата, която катализира първия и скоростопределящ етап при биосинтезата на холестерола. Клиничните проучвания показват, че симвастатин е ефективен по отношение намаляването на общия холестерол, LDL-холестерола и VLDL-холестерола, като същевременно повишава HDL-холестерола при пациентите с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, при нефамилна форма на хиперхолестеролемия, както и при



пациентите със смесена хиперлипидемия, където повишеният холестерол представлява основният клиничен проблем и диетата не е достатъчно ефективна. Ефектът трае за периода на лечението, като след преустановяване приема на симвастатин нивата на общия холестерол се връщат до стойностите преди началото на лечението.

При експериментални проучвания с животни е установено, че след перорално приложение симвастатин въздейства селективно върху черния дроб, където постига значително по-високи концентрации, отколкото в останалите тъкани. Симвастатин се подлага на интензивна екскреция при първото преминаване през черния дроб, явяващ се основното място на действие, с последваща екскреция чрез жлъчката. Системната експозиция на активната форма на симвастатин при човека възлиза на около 5% от пероралната доза, 95% от които са свързани с плазмените протеини.

Симвастатин е селективен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, която катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, което е скорост-определящият етап при биосинтезата на холестерола. Независимо от това, при прилагане в терапевтични дози ензимът не е напълно блокиран, което позволява синтеза на необходимите за нормалните физиологични функции количества мевалонат. Тъй като превръщането на HMG-CoA в мевалонат е началният етап при биосинтеза на холестерол, не се очаква лечението със симвастатин да доведе до кумулиране на потенциално токсични стероли. Нещо повече, HMG-CoA бързо се метаболизира до ацетил-CoA, който е субстрат на много биосинтетични процеси в организма.

Независимо че холестеролът е прекурсор на всички стероидни хормони, не е установено симвастатин да проявява каквито и да било ефекти по отношение синтеза на тези хормони. Симвастатин не води до повишена жлъчна литогенност и следователно не се очаква увеличаване на риска от формирането на жлъчни камъни.

Установено е, че симвастатин намалява както нормалните, така и повишените стойности на LDL-холестерола. LDL се формира от VLDL и се катаболизира основно с участието на LDL-рецепторите. Механизмът на понижаване на LDL-холестерола от симвастатин вероятно е следствие от намалената продукция на VLDL и повишената експресия на LDL-рецепторите, които обуславят намален синтез и засилен катаболизъм на LDL-холестерола. Апо-В също намалява в значителна степен по време на лечение със симвастатин. Тъй като всяка LDL-частица съдържа една молекула Апо-В и поради незначителното съдържание на Апо-В в другите видове липопротеини, симвастатин води не само до повишена загуба на холестерол от LDL, но също така и до понижаване на концентрацията на циркулиращите



LDL-частици. Нещо повече, симвастатин повишава HDL-холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на това съотношенията между общия холестерол и HDL-холестерола и между LDL-холестерола и HDL-холестерола намаляват.

Участието на LDL-холестерола в процеса на атерогенеза е добре установено при клинични и анатомопатологични проучвания, както и при редица експерименти с животни. Епидемиологичните проучвания показват, че както високите нива на LDL-холестерола, така и ниските нива на HDL-холестерола се явяват рискови фактори за появата на исхемична болест на сърцето.

Таблица 1 показва резултатите от три различни проучвания, които демонстрират дозозависимия ефект от лечението със симвастатин при пациенти с първична хиперхолестеролемия.

Таблица 1. Дозозависим ефект на симвастатин при пациенти с първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия (средна промяна в проценти спрямо изходните стойности след 6-24 седмици)

ЛЕЧЕНИЕ	N	Общ холестерол	LDL- холестерол	HDL- холестерол	Триглицериди*
<u>Сравнително</u>					
<u>проучване с ниски</u>					
<u>дозы</u>					
СИМВАСТАТИН					
5 mg**	109	-19	-26	10	-12
10 mg**	110	-23	-30	12	-15
<u>Scandinavian</u>					
<u>Simvastatin Survival</u>					
<u>Study (4S)</u>					
Плацебо	2223	-1	-1	0	-2
СИМВАСТАТИН, 20 mg	2221	-28	-38	8	-19
<u>Сравнително</u>					
<u>проучване с високи</u>					
<u>дозы</u>					
СИМВАСТАТИН					



40 mg**	433	-31	-41	9	-18
80 mg**	664	-36	-47	8	-24

\*Средна стойност на промяната в проценти

\*\* Вечерен прием

При една трета от пациентите, лекувани с 80 mg (Сравнително проучване с високи дози), е установено 53% или по-голямо намаляване на LDL-холестерола. Процентът на намаляване на LDL-холестерола като цяло не зависи от основните изходни нива. От друга страна процентът на намаляване на триглицеридите зависи от изходното им ниво. Измежду лекуваните с 80 mg, случайно подбрани 644 пациенти, при 475 пациенти с плазмени нива на триглицеридите  $\leq 2,25$  mmol/l (200 mg/dl) се отчита средно намаляване с 21 %, докато при 189 пациенти с хипертриглицеридемия ( $> 2,25$  mmol/l) средната редукция е 36 %. При тези проучвания са изключени пациентите с нива на триглицеридите  $> 4,0$  mmol/l (350 mg/dl).

При проведено рандомизирано, кръстосано проучване с три периода (Многоцентрово проучване при комбинирана хиперлипидемия), 130 пациенти с комбинирана хипертриглицеридемия (LDL-холестерол  $> 130$ mg/dl и триглицериди 300-700 mg/dl) са приемали плацебо, 40 или 80 mg дневно симвастатин в продължение на 6 седмици. Симвастатин в доза 40 или 80 mg дневно води до дозозависимо намаляване на средните стойности на LDL-холестерола съответно с 29% и 36% (спрямо 2% при групата на плацебо) и на средната концентрация на триглицеридите съответно с 28% и 33% (спрямо 4% при групата на плацебо), както и до повишение на нивата на HDL-холестерола със съответно 13% и 16% (спрямо 3% при групата на плацебо) и на аполипопротеин А-I съответно с 8% и 11% (спрямо 4% при групата на плацебо).

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В рамките на контролирано клинично проучване 12 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 15-39 години са лекувани с 40 mg дневно симвастатин като еднократна дневна доза или разделени на три приема или с 80mg дневно, разделени на три приема. Средната редукция на LDL-холестерола при 40 mg и 80 mg е била съответно 14% и 25%. При един пациент с липсваща LDL-C рецепторна функция понижението на LDL-холестерола е било с 41% при доза 80 mg.

#### Ишемична болест на сърцето



Проучването 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) оценява ефектите на симвастатин върху общата смъртност при 4444 пациенти с ИБС и изходни стойности на общия холестерол 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). При това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на пациентите със стенокардия или прекаран инфаркт на миокарда (ИМ) е прилагана диета и стандартни мерки или 20-40 mg дневно симвастатин (n=2221) или плацебо (n=2223) в продължение на средно 5,4 години. След приключване на проучването лечението със симвастатин е довело до средно намаляване на общия холестерол, LDL-C и триглицеридите със съответно 25%, 35% и 10%, при същевременно средно повишаване на HDL-C с 8%. Симвастатин намалява риска от смърт с 30%,  $p=0,0003$  (182 смъртни случая в групата, лекувана със симвастатин, спрямо 256 в плацебо-групата). Рискът от смърт, причинена от коронарна болест, е намален с 42%,  $p=0,00001$  (111 спрямо 189). Симвастатин намалява и риска от появата на сериозни коронарни инциденти (смърт, вследствие на коронарна болест, плюс клинично доказан инфаркт на миокарда, диагностицирани в болнични условия) с 34%,  $p<0,00001$  (431 пациенти спрямо 622 пациента с един или повече инциденти). Рискът от клинично доказан нефатален инфаркт на миокарда е бил намален с 37%. Симвастатин намалява риска от провеждането на реваскуларизационни процедури (аорто-коронарен байпас или перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика) с 37%,  $p<0,00001$  (252 спрямо 383 пациенти). Освен това симвастатин намалява риска от фатален и нефатален мозъчно-съдов инцидент (мозъчен инсулт и преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение) с 28%,  $p=0,003$ , 75 спрямо 102 пациенти). По отношение на несърдечно-съдово обусловената смъртност не е установена статистически значима разлика между групите. Симвастатин намалява риска от сериозни коронарни инциденти в сравнително близка степен, независимо от изходните нива на общия холестерол и LDL-C. Рискът от смърт при пациенти на възраст  $\geq 60$  години е понижен с 27 %, докато при пациентите под 60 годишна възраст този риск е понижен с 37 % ( $p<0,01$  при двете възрастови групи). Ефектът на симвастатин по отношение на смъртността при жените не е надеждно оценен, тъй като в рамките на проучването са починали само 53 жени. Установено е обаче, че симвастатин намалява риска от сериозни коронарни инциденти с 34% ( $p=0,012$ , 60 жени спрямо 90 жени с един или повече инциденти). При пациенти със захарен диабет рискът от сериозен коронарен инцидент е намалял с 55%,  $p=0,002$  (24 спрямо 44 пациенти).

#### Ангиографски проучвания

При проведено мултицентрово, плацебо контролирано клинично проучване с 404 пациенти с помощта на коронарна ангиография е установено, че лечението със симвастатин забавя





прогресията на коронарната атеросклероза и намалява формирането на нови лезии и на нови пълни оклузии, докато при пациентите, на които са приложени конвенционалните терапевтични методи, е наблюдавано прогресивно влошаване на атеросклеротичните лезии в рамките на 4-годишния период на проучването.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Симвастатин представлява неактивен лактон, който *in vivo* се подлага на бърза хидролиза до съответната  $\beta$ -хидрокси киселина, която е мощен инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата. Фармакокинетичното проследяване на активните  $\beta$ -хидроксикарбоксилни метаболити (активните инхибитори) на симвастатин се основава на инхибирането на HMG-CoA редуктазата.

Изследването на клирънса е направено с помощта на  $^{14}\text{C}$ -маркиран симвастатин, при което са приложени 100 mg (20 $\mu\text{Ci}$ ) под формата на капсули (5 x 20 mg), последвано от вземането на кръвни проби, урина и изпражнения. При това изследване 13% от радиоактивността се установяват в урината и 60% във фекалиите. Последната стойност представлява еквивалент на количеството симвастатин, което е резорбирано и екскретирано с жлъчката, както и нерезорбираното количество. По малко от 0,5% от приложената доза се открива в урината под формата на активни инхибитори на HMG-CoA редуктазата. В плазмата са установени съответно 14% и 28% (активни и тотални инхибитори) от общата радиоактивност, което показва, че повечето от метаболитите са неактивни или слабо активни инхибитори.

Симвастатин и неговите метаболити се свързват в значителна степен (95%) с плазмените протеини. Основните метаболити, установени в плазмата, са L-654, 969 и други 4 допълнителни активни метаболити. Системната бионаличност на L-654, 969 след перорален прием е установена с помощта на референтна доза интравенозно приложен L-654, 969 и възлиза на по-малко от 5% от приложената доза. Подобно на фармакокинетиката при кучета, симвастатин се характеризира със значителна степен на резорбция и екскреция в черния дроб (явяващ се основно място на действие) при първото преминаване, с последваща жлъчна екскреция. Това обуславя и установената ниска бионаличност на активната форма на симвастатин в общото кръвообръщение.

При проучване върху линейността на фармакокинетиката, при приложението на дози от 5, 10, 20, 60, 90 и 120 mg е установено, че кинетиката на симвастатин е линейна, без значителни отклонения, дори при високите дози. Плазмените нива на инхибиторите, при приложението



на симвастатин непосредствено преди хранене, не се променят в сравнение с приема без храна.

При проучване на фармакокинетиката след еднократно и многократно приложение е установено, че симвастатин не кумулира след многократно приложение. При всички проведени проучвания максимални плазмени инхибиращи концентрации се достигат 1,3 до 2,4 часа след приема на симвастатин.

Проучването на фармакокинетиката при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $<30$  ml/min) показва, че плазмените концентрации на всички инхибитори след еднократен прием са около 2 пъти по-високи от тези при здрави доброволци.

При проучване с 12 здрави доброволци е установено, че симвастатин в дози до 80 mg не повлиява метаболизма на мидазолам и еритромицин, които са субстрати на CYP3A4. Това показва, че симвастатин не е инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква да повлияе плазмените концентрации на други лекарства, които се метаболизират от CYP3A4.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

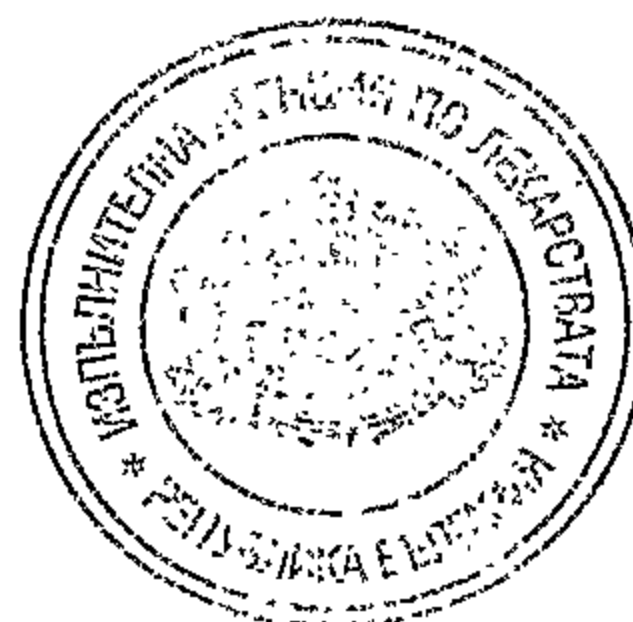
#### Остра и хронична токсичност

LD<sub>50</sub> при перорално приложение е 3,8 g/kg при мишки и около 5 g/kg при плъхове.

Прилагането на високи дози симвастатин и свързаните с него аналози при различни видове животни води до появата на множество промени в различните тъкани, което се обяснява както с високите дози и ефективно потискане на синтеза на мевалонат, така и с водещата роля на ензимните инхибитори по отношение на клетъчната хомеостаза. Натрупаните данни показват, че тези промени се дължат на изразения дозо-зависим биохимичен ефект на симвастатин. Така, морфологичните промени, установени в черния дроб на плъхове, хиперплазията на сквамозния епител на предната стена на стомаха при мишки и плъхове, както и установената при зайци хепатотоксичност се явяват следствие на инхибирането на HMG-CoA редуктазата.

Установено е, че доза от 90 mg/kg, 2 пъти дневно води до мускулна некроза при плъхове, но подобна доза се явява летална при тези животни.

#### Токсичност върху репродуктивността и развитието



При прилагане на максимално поносимите дози, симвастатин не предизвиква фетални малформации и не повлиява фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие при плъхове и зайци.

Други проучвания показват, че инхибирането на HMG-CoA редуктазата може да доведе до появата на фетални малформации, очевидно за сметка на намаляване на продукцията на мевалонова киселина, необходима за развитието на плода.

#### Генотоксичност и карциногенен потенциал

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Бутилхидроксианизол (E320)

Аскорбинова киселина

Лимонена киселина

Микрокристална целулоза

Прежелатинизирано царевично нишесте

Лактоза, безводна

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Глицеролтринитрат

#### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

#### **6.3. Срок на годност**

2 години.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, при температура под 30°C.

#### **6.5. Данни за опаковката**



Блистер, произведен от PVC-PVDC/Al.

ZOSTATIN 10 mg tablets: опаковка от 14 и 28 таблетки

ZOSTATIN 20 mg tablets: опаковка от 14 и 28 таблетки

ZOSTATIN 40 mg tablets: опаковка от 14 и 28 таблетки

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

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

АДИФАРМЕАД

бул. Симеоновско шосе № 130

София 1700, България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март, 2008 г.

