

Збирен извештај за особините на лекот

1 ИМЕ НА ЛЕКОТ

Cholipam филм-обложени таблети 10 mg

Cholipam филм-обложени таблети 20 mg

INN: simvastatin

2 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

CHOLIPAM 10 mg филм-обложена таблета

1 филм-обложена таблета содржи :

10 mg, симвастатин.

CHOLIPAM 20 mg филм-обложена таблета

1 филм-обложена таблета содржи :

20 mg, симвастатин.

Експципиенсите се наведени во точка 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложените таблети

Cholipam филм-обложени таблети 10 mg

Cholipam филм-обложени таблети 20 mg

Округли биконвексни таблети, , бела боја со поделена црта од едната страна .

4 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Лекување на примарна хиперхолестеролемија или мешана дислипидемија, како додаток на диетата, кога само со диета и други нефармаколошки методи (на пример вежбање, намалување на телесната тежина) не се постигнува задоволувачки ефект.

Лекување на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како додаток на диетата и на другите постапки за намалување на липидите (на пример LDL афереза) или такви постапки не се применети.

Кардиоваскуларна превенција

Смалување на кардиоваскуларниот морталитет и морбидитет кај болни со клинички изразена кардиоваскуларна атеросклероза или дијабет, со нормално или зголемено ниво на холестерол, како додаток на постапките за корекција на



останатите ризик фактори и другите облици на кардиопротективно лекување (види точка 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Препорачаните дози се од 5 до 80 mg/ден, во една вечерна доза. Доколку е потребно, дозите се прилагодуваат но дури по четири недели лекување со претходно определената доза. Максимална дневна доза е 80 mg. Дозата од 80 mg им се препорачува само на болни со тешка хиперхолестеролемија и висок ризик за настанување на кардиоваскуларни компликации.

Хиперхолестеролемија

Пред почетокот на лекувањето со симвастатин, на болниот му се определува стандардна диета за намалување на холестеролот. Болните мора да продолжат со диетата и во тек на лекувањето со симвастатин.

Вообичаена почетна доза е од 10 до 20 mg/ден, во една вечерна доза. Кај болни кај кои е потребно значително намалување на LDL холестеролот (повеќе од 45 %), може да се започне со доза од 20 до 40 mg/ден, во една вечерна доза. Дозата по потреба може да се прилагоди на начин како е опишано погоре.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

На основа на контролирано клиничко испитување препорачаната доза на симвастатин е 40 mg/ден, навечер или 80 mg/ден во три дневни дози: 20 mg, 20 mg и вечерна доза од 40 mg. Таквите болни мораат да земаат симвастатин како дополнително на други постапки за смалување на липидите (на пример LDL афереза) односно ако таквите постапки не се можни.

Кардиоваскуларна превенција

Вообичаена доза на симвастатин е од 20 до 40 mg/ден, во една вечерна доза, за болни со голем ризик од коронарна срцева болест (КСБ, со хиперлипидемија или без неа).

Лекувањето може да започне истовремено со диета и телесни вежби. Дозата по потреба може да се прилагоди како што е опишано погоре.

Истовремено лекување

Симвастатинот е ефикасен сам и во комбинација со секвестрантите на жолчните киселини.

Во случај на истовремена примена на секвестрантите на жолчните киселини, симвастатинот треба да се зема 2 часа пред или најмалку 4 часа по земањето на тие лекови, како би се избегнало намалување на апсорпцијата на симвастатин.

Кај болни кои истовремено со симвастатин земаат циклоспорин, гемфиброзил, други фибрати или хиполипемични дози на ниацин (≥ 1 g/ден), дневната доза на симвастатин не смее да биде поголема од 10 mg.

Кај болни кои истовремено со симвастатин земаат амиодарон или верапамил, дневната доза на симвастатин не смее да биде поголема од 20 mg (види точки 4.4 и 4.5).



Дозирање при намалена бубрежна функција

Бидејќи симвастатинот не се излачува во значителни количини преку бубрезите, кај болни со умерена бубрежна инсуфициенција дозите по правило не треба да се намалуваат.

Кај болни со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин < 30 ml/min), примената на дневни дози поголеми од 10 mg треба внимателно да се разгледа и доколку таквите дози се потребни неопходно е внимание при воведување на повисоки дози.

Примена кај постари болни

Не е потребно прилагодување на дозите.

Примена кај деца и адолесценти

Безбедноста и ефикасноста на симвастатинот кај деца не е позната, поради тоа кај деца не се препорачува.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на симвастатин или на било која од дополнителните состојки на лекот, активно или наразјаснето заболување на црниот дроб, хронично покачување на серумските трансаминази, истовремено користење на силни инхибитори на CYP3A4 (на пример итраконазол, кетоконазол, инхибитори на ХИВ протеазата, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (види точка 4.5), бременост и доене (види точка 4.6).

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Миопатија/Рабдомиолиза

Слично како и останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата и симвастатинот понекогаш може да предизвика миопатија која се отчитува како мускулна болка, осетливост или слабост и е поврзана со покачување на вредностите на креатин киназата (КК), 10 пати над горната граница на нормалните вредности (ГГНВ). Миопатијата е понекогаш изразена во облик на рабдомиолиза со или без акутна бубрежна инсуфициенција поради миоглобинурија и во многу ретки случаи може да заврши фатално. Ризикот за миопатија се зголемува при висока инхибиторна активност на ензимот HMG-CoA редуктазата во плазмата.

Ризикот за настанување на миопатија/рабдомиолиза е зависен од дозата. Инциденцата на појава во клиничките испитувања, во кои болните се грижливо опсервирани и каде биле исклучени некои лекови со кои симвастатинот влегува во интеракции, била приближно 0,03 % при дози на лекот од 20 mg, 0,08 % при дози од 40 mg и 0,4 % при дози од 80 mg.

Мерење на креатинин киназа

Креатин киназата не смее да се мери после напорни телесни вежби или ако е можна било која друга причина за зголемување на креатин киназата бидејќи тоа



би ја отежнало процената на резултатите на испитувањето. Во случај да почетните вредности на креатин киназата се многу зголемени (> 5 пати од горната граница на нормалните вредности), вредностите треба повторно да се одредат по 5 до 7 дена, за потврда на резултатите.

Пред лекувањето

Секој болен кој го започнува лекувањето со симвастатин или по зголемување на дозата треба да се запознае со ризикот од миопатија и да се предупреди веднаш да пријави било каква неразјаснета мускулна болка, осетливост или слабост.

Особено внимание е потребно кај болни со предиспонирачки фактори за рабдомиолиза. Како би се определиле референтните почетни вредности, активноста на креатин киназата треба да се измери пред почетокот на лекувањето во следниве случаи:

- повозрасни болни (> 70 години)
- оштетување на бубрезите
- нетретирана хипотиреоза
- лична или фамилијарна анамнеза за присатност на вродени мускулни заболувања
- минливо оштетување на мускулите по земање на статини или фибрати
- злоупотреба на алкохол

Во такви ситуации потребно е да се процени евентуалниот ризик во однос на користа од лекувањето, а исто така е препорачливо болниот клинички да се опсервира. Ако болниот веќе имал транзиторна миопатија поради терапија со фибрати или статини, потребно е внимание при воведување на друг лек од истата група. Ако вредноста на креатин киназата е изразено зголемена (повеќе од 5 пати над горната граница на нормалните вредности), лекот не смее да се препишува.

Во тек на лекувањето

Ако се јави мускулна болка, слабост или грчеви во тек на третманот со статин, потребно е да се определи активноста на креатин киназата. Ако се утврди дека тие вредности се изразено зголемени (> 5 пати над горната граница на нормалните вредности), а болниот немал поизразени телесни напори, лекувањето треба да се прекине. Доколку мускулните симптоми се тешки и пречат, треба да се процени можноста за прекин на лекувањето, иако вредностите на креатин киназата се помали од 5 пати над горната граница на нормалните вредности. Постои ли сомнение за миопатија, лекувањето треба да се прекине, без разлика на причината.

Доколку симптомите исчезнат и вредностите на креатин киназата се нормализираат, може да се размислува за повторно воведување на истиот лек или пак лек од истата група во најмала клинички ефикасна доза со внимателна опсервација.

Лекувањето со симвастатин треба привремено да се прекине неколку дена пред планиран оперативен зафат и во случај на други поголеми лекарски интервенции.



Постапки за намалување на ризикот од миопатија настанат поради меѓусебно делување на лековите (види точка 4.5)

Ризикот за развој на миопатија или рабдомиолиза многу се зголемува доколку болниот истовремено зема симвастатин и силни инхибитори на СYP3A4 (на пример итраконазол, кетоконазол, инхибитори на ХИВ протеазата, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон), гемфиброзил или циклоспорин (види точка 4.2).

Ризикот за миопатија и рабдомиолиза исто така се зголемува и во случај болниот истовремено да зема други фибрати и високи дози на ниагин (≥ 1 g/ден) или ако истовремено зема амиодарон или верапамил со високи дози на симвастатин (види точки 4.2 и 4.5). Ризикот умерено се зголемува при примена на дилтиазем со симвастатин во доза од 80 mg.

Во однос на инхибиторите на СYP3A4, користење на симвастатин со итраконазол, кетоконазол, инхибитори на ХИВ протеазата, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е контраиндицирана (види точки 4.3 и 4.5). Доколку лекувањето со итраконазол, кетоконазол, инхибитори на ХИВ протеазата, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е неопходно, привремено треба да се прекине третманот со симвастатин. Внимание е неопходно и при земање на симвастатин со некои други помалку изразени инхибитори на СYP3A4: циклоспорин, верапамил, амиодарон (види точки 4.2 и 4.5).

Потребно е да болните да избегнуваат сок од грејпфрут.

Кај болни кои истовремено земаат циклоспорин, гемфиброзил или високи дози на ниагин (≥ 1 g/ден), дозата на симвастатин не смее да премине 10 mg дневно. Истовремено земање на симвастатин и гемфиброзил треба да се избегнува, освен ако проценетата корист е поголема од ризикот. Потребно е внимателно да се процени користа од комбинацијата на симвастатин во доза од 10 mg дневно со другите фибрати (со исклучок на фенофибратот), ниагин или циклоспорин, со оглед на ризикот од тие комбинации (види точки 4.2 и 4.5).

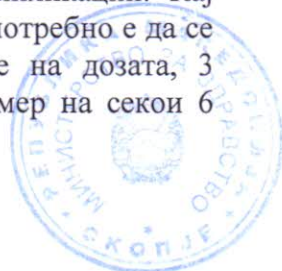
При препишување на фенофибрат со симвастатин потребно е внимание бидејќи и двата лека можат да предизвикаат миопатија како монотерапија.

Потребно е да се избегнува земање на симвастатин во дози повисоки од 20 mg на ден со амиодарон или верапамил, сем ако проценетата корист е поголема од ризикот за миопатија (види точки 4.2 и 4.5).

Ефекти на симвастатин на хепарот

Во клиничките испитувања кај помал број на возрасни пациенти кои примале симвастатин утврдено е константно зголемување на активноста на серумските трансаминази (повеќе од 3 пати над горната граница на нормалните вредности). Вредностите обично по прекин или престанок на лекувањето повторно полека се намалиле во однос на оние пред лекувањето.

Препорачливо е правење на хепатални тестови пред почеток на лекувањето и во натамошниот тек на лекувањето во случај на клинички компликации. Кај болните кај кои дозата на симвастатин ќе се зголеми на 80 mg, потребно е да се направат дополнителни хепатални тестови пред зголемување на дозата, 3 месеци по зголемување на дозата и потоа повторно (на пример на секои 6



месеци) во првата година на лекувањето. Посебно внимание е потребно кај болните со покачена активност на серумските трансаминази. Кај нив е потребно веднаш да се повтори мерењето и подоцна контроли да се прават почесто. Доколку активноста на трансаминазите се зголемува, особено ако се постигнат вредности 3 пати над горната граница на нормалните вредности и истите перзистираат, лекувањето со симвастатин треба да се прекине.

Лекот треба внимателно да им се препишува на пациенти кои земаат алкохолни пијалоци во поголеми количини.

Како и кај другите хиполипемии, постојат извештаи за умерено (помалку од 3 пати над горната граница на нормалните вредности) зголемување на активностите на серумските трансаминази по почетокот на лекувањето со симвастатин. Тие промени се јавиле набрзо по почеток на лекувањето со симвастатин, често биле од транзиторен карактер асимптоматски, а лекувањето не требало да се прекине.

Посебни предупредувања за некои од ексципиентите

Овој лек содржи лактоза. Ако пациентот го зема лекот во склад со упатствата за дозирање, со секоја доза внесува од 68 до 543 mg лактоза. Лекот не е погоден за луѓе кои ги имаат следниве здравствени тегоби:

- недостаток на ензимот лактаза,
- галактоземија,
- глюкоза-галактоза малапсорбциски синдром.

Бутилхидроксанизолот ги надразнува очите, кожата и мукозните мембрани.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Интеракции со хиполипемични лекови кои сами можат да предизвикаат миопатија

Ризикот од миопатија, вклучително и рабдомиолиза, се зголемува при истовремено земање со фибрати и ниадин (никотинска киселина) (при дози од 1 g/ден или повисоки). При истовремено земање на симвастатин и гемфиброзил, концентрациите на симвастатинот во плазмата се зголемуваат (види Фармакокинетички интеракции). При истовремено земање на симвастатин и фенофибрат нема докази дека ризикот од миопатија е поголем од збирот на ризиците на двата лека поединечно. За останатите фибрати не постојат соодветни фармаковигилантни и фармакокинетски податоци.

Фармакокинетски интеракции

Дејство на други лекови на симвастатинот

Интеракции кои го афектираат CYP3A4

Симвастатинот е супстрат на цитохром P450 3A4. Силните инхибитори на цитохромот P450 3A4 го зголемуваат ризикот од миопатија и рабдомиолиза преку зголемување на инхибиторните активности на ензимот HMG-CoA редуктаза во тек на лекувањето со симвастатин. Тие инхибитори се: итраконазол, кетоконазол, инхибитори на ХИВ протеазата, еритромицин,



кларитромицин, телитромицин и нефазодон. При истовремено земање на итраконазол и симвастатин се јавило десетократно зголемување на бета-хидрокси киселината (активен метаболит на симвастатинот). Телитромицинот предизвикува единаесткратно зголемување на активниот метаболит на симвастатинот.

Земањето на симвастатин со итраконазол, кетоконазол, инхибитори на ХИВ протеазата, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е контраиндицирано. Доколку лекувањето со овие лекови е неопходно, потребно е привремено прекинување на третманот со симвастатин. Внимание е неопходно и при земање на симвастатин истовремено со некои други помалку силни инхибитори на на CYP3A4: циклоспорин, верапамил и дилтиазем (види точки 4.2 и 4.4).

Циклоспорин

Ризикот за развој на миопатија/рабдомиолиза се зголемува при истовремено земање на циклоспорин, особено со повисоки дози на симвастатин (види точки 4.2 и 4.4). Поради тоа дозата на симвастатин не смее да биде поголема од 10 mg на ден кај болните кои истовремено се лекуваат со циклоспорин. Иако механизмот не е потполно разјаснет, циклоспоринот ја зголемува AUC (подрачјето под кривата: концентрацијата на лекот во зависност од времето) на симвастатинската киселина, делумно поради, како што се претпоставува, инхибирање на CYP 3A4.

Гемфиброзил

Гемфиброзил ја зголемува AUC на симвастатинската киселина за 1,9 пати, можеби поради инхибиција на глюкуронидацијата (види точки 4.2 и 4.4).

Амиодарон и верапамил

Ризикот од миопатија и рабдомиолиза се зголемува при истовремено земање на амиодарон или верапамил со повиски дози на симвастатин (види точка 4.4). Во клиничкото испитување кое се уште трае, инциденцата на појава на миопатија е 6%, кај болните кои истовремено земале 80 mg симвастатин со амиодарон. Анализата на клиничките испитувања покажала приближно 1%-на зачестеност на појава на миопатијата кај болни кои истовремено примале симвастатин во дози од 40 или 80 mg и верапамил. Во фармакокинетската студија при истовремено земање на симвастатин и верапамил се јавила 2,3 пати поголема изложеност на бета-хидрокси киселината (активен метаболит на симвастатинот), делумно и поради, како што се претпоставува, инхибиција на CYP 3A4. Поради тоа дозите на симвастатин кај болни кои истовремено земаат амиодарон или верапамил не смее да биде поголема од 20 mg на ден, освен ако се очекува дека користа ќе биде поголема од зголемениот ризик за миопатија и рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализите на расположивите клинички податоци покажале дека инциденцата на појавата на миопатија кај болни кои примале симвастатин во дози од 80 mg и дилтиазем изнесува 1%. Ризикот за настанок на миопатија кај болни кои земале симвастатин во дози од 40 mg не се зголемил при истовремено земање на дилтиазем (види точка 4.4). Во фармакокинетска студија при истовремено земање на дилтиазем се јавила зголемена изложеност на активниот метаболит



на симвастатинот за 2,7 пати, поради како што се претпоставува инхибирање на СУР 3A4. Поради тоа дозите на симвастатин не смеат да бидат поголеми од 40 mg на ден кај пациенти кои истовремено земаат дилтиазем, освен ако се очекува дека користа ќе биде поголема од зголемениот ризик за миопатија и рабдомиолиза.

Сок од грејпфрут

Сокот од грејпфрут го инхибира делувањето на P450 3A4. Истовремено земање на поголеми количини на сок од грејпфрут (повеќе од 1 литар на ден) и симвастатин предизвикало седумкратно зголемување на изложеноста на симвастатинската киселина. По 240 ml сок од грејпфрут наутро и земање на симвастатин навечер, зголемувањето изнесувало 1,9 пати. Поради тоа, во тек на лекувањето со симвастатин потребно е да се избегнува пиење на сок од грејпфрут.

Орални антикоагуланси

Во две клинички испитувања, едно кај здрави доброволци и друго кај пациенти со хиперхолестеролемија, се јавило, при истовремено земање на симвастатин во дози од 20 до 40 mg на ден, благо покачување на дејството на кумаринските антикоагуланси, а протромбинското време изразено како INR (International Normalized Ratio) се зголемило од почетната вредност 1,7 на 1,8 кај здрави доброволци, односно од 2,6 на 3,4 кај болните. Постојат извештаи и за многу ретки примери на зголемување на INR. Кај болни кои земаат кумарински антикоагуланси потребно е пред започнување на третманот со симвастатин да се одреди протромбинското време и потоа во почетната фаза на лекување да се определува толку често за да можат да се забележат значајните промени на протромбинското време и истите да можат да се спречат. Откако протромбинското време успешно се стабилизира, може да се контролира во вообичаени временски периоди кои важат за лекувањето со кумаринските антикоагуланси. Во случај дозата на симвастатинот да се зголеми или укине, потребно е истата постапка да се повтори. Кај болни кои не земаат антикоагуланси, крварењата или промените на протромбинското време не се поврзани со симвастатинот.

Ефекти на симвастатин на фармакокинетиката на другите лекови

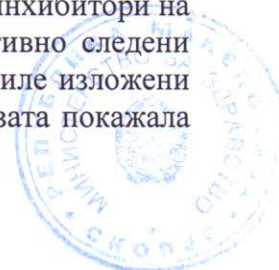
Бидејќи симвастатинот не делува инхибиторно на цитохром P450 3A4, не се очекува дека би имал дејство на плазматските концентрации на супстанциите кои се метаболизираат преку цитохромот P450 3A4.

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Симвастатинот е контраиндициран во тек на бременоста.

Безбедноста кај бремени жени не била утврдена. Не е спроведено никакво испитување со симвастатин кај бремени жени. Постојат извештаи за ретки конгенитални аномалии на плодот кај бремени жени лекувани со инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Сепак анализата на околу 200 проспективно следени бремености кај кои жените во првиот триместар на бременоста биле изложени на симвастатин или некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата покажала



дека инциденцата на појава на конгенитални малформации кај плодот во споменатата популација може да се спореди со онаа во општата популација. Бројот на бремености вклучени во анализата е доволен за статистичко исклучување на најмалку 2,5 кратно зголемување на конгениталните малформации во однос на инциденцата во општата популација.

Иако не постои никаков доказ дека инциденцата на конгенитални аномалии кај потомството на пациентките кои земале симвастатин или друг сличен инхибитор на HMG-CoA редуктазата се разликува од онаа кај општата популација, може да дојде до намалување на концентрацијата на мавалонатот кој претставува прекурзор на биосинтезата на холестеролот кај плодот. Со оглед на тоа дека атеросклерозата е хроничен процес, прекилот на земањето на хиполипемии во тек на бременоста не би смеел значајно да делува на долгорочниот ризик поврзан со хиперлипидемијата. Жените кои се бремена, кои се обидуваат да забременат, или претпоставуваат дека се бремена не смеат да земаат симвастатин. Лекувањето со симвастатин треба да се прекине за време на бременоста односно се додека бременоста не е исклучена (види точка 4.3).

Доење

Нема податоци за присатноста на симвастатин и на неговите метаболити во млекото на мајката. Бидејќи многу лекови се излачуваат во мајчино млеко и бидејќи симвастатинот може да има сериозни нуспојави кај доенчето, не се препорачува лекување со симвастатин за време на доењето.

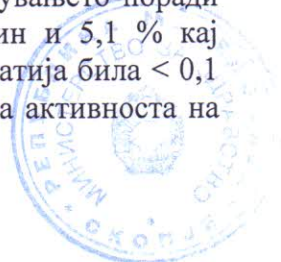
4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Симвастатинот нема никакво дејство на способноста за управување со возила и машини или тоа дејство е занемарливо. Во рамките на пост-маркетиншките искуства постојат извештаи за поедини случаи на замаеност за што треба да се води сметка кога се управува со возило или машини.

4.8. Несакани дејства

Инциденцата на појава на несакани дејства во тек на клиничките испитувања, односно кога веќе бил на пазарот, се темели на оценката за инциденца на тие несакани дејства во сеопфатни, долготрајни клинички испитувања контролирани со плацебо, вклучително и HPS и 4S испитувањето (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (види точка 5.1). Во HPS биле нотирани само појавата на сериозни нуспојави и миалгија, како и зголемување на серумските трансаминази и креатин киназата. Во 4S биле нотирани сите долу наведени несакани дејства.

Во испитувањето HPS (види тичка 5.1) во кое биле вклучени 20536 пациенти лекувани со симвастатин, во дози од 40 mg/ден ($n = 10269$) или плацебо ($n = 10267$), профилот на безбедност кај болните кои примале симвастатин во дози од 40 mg можел да се спореди со профилот на безбедност кај болните кои примале плацебо во тек на просечно 5 години, колку што траело испитувањето. И кај двете групи постоел дел на болни кои го прекинале лекувањето поради несакани дејства (4,8 % кај болните лекувани со симвастатин и 5,1 % кај болните кои примале плацебо). Инциденцата на појава на миопатија била $< 0,1$ % кај болните лекувани со 40 mg симвастатин. Зголемување на активноста на



трансаминазите (повеќе од 3 пати над ГГНВ потврдено со повторен тест) е регистрирано кај 0,21 % ($n = 21$) болни лекувани со 40 mg симвастатин во споредба со 0,09 % ($n = 9$) болни кои примале плацебо.

Со оглед на инциденцата на појава, несаканите дејства се **распределени** во следиве групи: многу чести ($> 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000, < 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$) **вклучувајќи ги и изолираните клинички извештаи.**

Пореметувања на крвта и на лимфниот систем

Ретки: анемија.

Пореметувања на централниот и периферниот нервен систем

Ретки: главоболка, парестезии, периферна невропатија, замаеност.

Пореметувања на дигестивниот систем

Ретки: опстипација, болки во стомакот, флатуленција, мачнина, дигестивни тешкотии (диспепсија), пролив, повраќање, панкреатитис.

Пореметување на функцијата на хепарот

Ретки: жолтица, хепатитис.

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво

Ретки: егзантем, јадеж, алопеција.

Пореметување на мускулноскелетниот систем, сврзното ткиво и коските

Ретки: миопатија, миалгија, мускулни грчеви, рабдомиолиза (види точка 4.4).

Општи телесни пореметувања и промени на местото на апликација на лекот

Ретки: астенија.

Ретко постојат извештаи за привиден синдром на преосетливост на кој му се препишуваат некои од следниве знаци или симптоми: ангиоедем, на лупус сличен синдром, ревматска полимиалгија, дерматомиозитис, васкулитис, тромбоцитопенија, еозинофилија, зголемена седиментација на крвта, артритис и артралгија, уртикарија, фотосензибилност, покачена телесна температура, задишаност, диспнеа и лошо чувство.

Лабораториски испитувања:

Ретко: зголемување на серумската активност на трансаминазите на аланинската аминотрансфераза (ALT), аспарат аминотрансферазата (AST) и гама-глутамил транспептидазата (GGT) (види точка 4.4 *делување врз хепарот*), зголемување на алкалната фосфатаза и КК во серумот (види точката 4.4).

4.9. Предозирање



До сега биле опишани неколку примери на предозирање со симвастатин. Најголемата земена доза била 3,6 g. Ниеден од тие болни немал последици во облик на знаци на заболување. Лекувањето во случај на предозирање е симптоматско.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотераписка група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата (хидроксиметил-глутарил коензим А): АТС ознака: C10AA01.

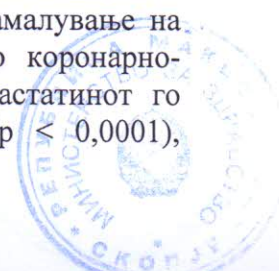
Симвастатинот е неактивен лактон кој во хепарот се метаболизира во бета-хидрокси киселина која е силен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Тој ензим го катализира еден од раните степени на биосинтезата на холестеролот, претварањето на HMG-CoA во мевалонат.

Симвастатинот ги намалува нормалните и зголемените серумски концентрации на LDL холестеролот (липопротеини со мала густина) кои настануваат од VLDL холестеролот (липопротеини со многу мала густина) и главно се елиминира од серумот врзувајќи се за LDL рецепторите со висок афинитет. Механизмот на делување на симвастатинот на смалување на серумскиот LDL холестерол веројатно вклучува, како смалување на концентрациите на VLDL холестеролот, така и индукција на LDL рецепторите. Создавањето на LDL холестерол на тој начин се намалува, а неговото елиминирање преку рецепторите се зголемува. Симвастатинот значително ја намалува концентрацијата на Аполипопротеинот В, умерено ја зголемува концентрацијата на HDL холестеролот и ја намалува концентрацијата на серумските триглицериди (TG). На сметка на делувањето на симвастатинот се намалуваат и односот на вкупниот холестерол (TC) и HDL холестеролот – TC/HDL и односот на LDL холестеролот и HDL холестеролот – LDL/HDL.

Висок ризик од коронарна срцева болест (КСБ) или постоечка срцева болест

Во HPS испитувањето, ефектите на симвастатинот се оценувани кај 20536 пациенти (на возраст од 40 до 80 години) со хиперлипидемија или без неа и со коронарна срцева болест, други оклузивни болести на артериите или дијабет. Во таа студија 10269 пациенти земале 40 mg/ден симвастатин, а 10267 болни земале плацебо. Следењето просечно траело 5 години. Почетните вредности на холестеролот биле кај 6793 пациенти (33 %) пониски од 116 mg/dL, кај 5063 пациенти (25 %) помеѓу 116 mg/dL и 135 mg/dL, а кај 8680 пациенти (42 %) поголеми од 135 mg/dL.

Симвастатинот во дози од 40 mg/ден во споредба со плацебо, значително го намалил ризикот од смрт од било која причина (1328 [12,9 %] смртност кај болните лекувани со симвастатин и 1507 [14,7 %] смртност кај оние кои земале плацебо; $p = 0,0003$). Намалување на тој ризик особено се должело на 18 %-но смалување на коронарната смртност (587 [5,7 %] во групата на со симвастатин и 707 [6,9 %] во групата со плацебо; $p = 0,0005$; апсолутното намалување на ризикот за 1,2 %). Смалувањето на смртноста неповрзана со коронарно-васкуларните заболувања не било статистички значајно. Симвастатинот го намалил ризикот од тешки коронарни инциденти за 27 % ($p < 0,0001$),



инциденцата на коронарните ревакуларизациски зафати (вклучително и коронарните зафати на премостување и перкутана транслуминална коронарна ангиопластика) за 30 % ($p < 0,0001$) и зачестеноста на периферните и други некоронарни ревакуларизациски интервенции за 16 % ($p = 0,006$). Симвастатинот го намалил ризикот за мозочен удар за 25 % ($p < 0,0001$) што му се препишува на 30 %-но намалување на инциденцата на исхемичен удар ($p < 0,0001$). Покрај тоа во групата на болни со дијабет, симвастатинот го намалил ризикот за макроваскуларни компликации за 21 % ($p = 0,0293$), вклучително и периферните ревакуларизациски зафати (операција или ангиопластика), ампутација на долните екстремитети или улкуси на нозете. Релативното намалување на инцидентите било слично во сите подгрупи на испитаници (болни без коронарна болест но со цереброваскуларна или периферна артериска болест, мажи, жени, помлади или постари од 70 години на почетокот на испитувањето, болни со хипертензија или без неа и болни со почетни вредности на LDL холестеролот помали од 3,0 mmol/l).

Во 4S испитувањето (Scandinavian Simvastatin Survival Study) оценуван е ефектот на симвастатинот на целокупната смртност кај 4444 болни со коронарна срцева болест (КСБ) и почетни вредности на вкупниот холестерол помеѓу 212 и 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/L). Во тоа мултицентрично рандомизирано, двојно слепо испитување, контролирано со плацебо, болните со ангина пекторис или претходен инфаркт на миокардот кои биле на диета и со стандардна терапија, се лекувани со симвастатин 20 – 40 mg/ден ($n = 2221$) или со плацебо ($n = 2223$). Просечниот период на следење бил 5,4 години. Симвастатинот го намалил ризикот од смрт за 30 % (апсолутно намалување на ризикот за 3,3 %). Ризикот од смрт поради КСБ се намалил за 42 % (апсолутно намалување на ризикот за 3,5 %). Симвастатинот го намалил ризикот од настанување на тешки коронарни инциденти за 34 % (смрт поради КСБ или клинички докажан и асимптоматски нефатален инфаркт на миокардот). Симвастатинот исто така значително го намалил ризикот од фатални и нефатални цереброваскуларни инциденти за 28 % (мозочен удар и транзиторни исхемички напади). Помеѓу групите немало значајни разлики во вкупниот морталитет.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана хиперлипидемија

Во споредбените испитувања за ефикасност и безбедност на симвастатин во дози од 10, 20, 40 и 80 mg на ден кај болни со хиперхолестеролемија, LDL холестеролот се намалил за 30, 38, 41 и 47 %. Во студиите кај болни со комбинирана (мешана) хиперлипидемија кои примале симвастатин во дози од 40 mg и 80 mg, просечното намалување на триглицеридите било 28 и 33 % (плацебо 2 %), а просечното зголемување на HDL холестеролот 13 и 16 % (плацебо 3 %).

5.2. Фармакокинетика

Симвастатинот е неактивен лактон кој *in vivo* се хидролизира во бета-хидроксис киселина. Таа е силен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се врши главно во хепарот, во плазмата е многу поспора.



Апсорбција

Симвастатинот добро се апсорбира и има јако изразено дејство на прв премин (низ хепарот). Метаболизмот во црниот дроб зависи од хепаталниот крвоток. Хепарот е главно место на делување на активниот облик. Расположивоста на бета-хидроксис киселината во системската циркулација по орална доза на симвастатин изнесува помалку од 5% од дозата. Најголемата плазматска концентрација активните инхибитори ја постигнуваат за приближно 1 до 2 часа по земањето на симвастатин.

Истовременото земање на храна не делува на апсорбцијата.

Испитувањата на еднократно или повеќекратно дозирање на симвастатин покажале дека по повеќекратно дозирање нема акумулација на лекот во телото.

Дистрибуција

Симвастатинот и неговиот најважен активен метаболит се врзуваат за белковините во висок процент (<95 %).

Елиминација

Симвастатинот е супстрат на CYP3A4 (види точки 4.3 и 4.5). Покрај бета-хидроксис киселината постојат уште четири главни метаболити во човековата плазма. По орално давање на радиоактивен симвастатин кај луѓе, 13% од радиоактивниот маркер се излачува преку урината, а 60% преку изметот за 96 часа. Количината која се наоѓа во изметот ги претставува апсорбираните еквиваленти на лекот излачени со жолчката и неапсорбираниот дел на лекот. По интравенска инекција на бета-хидроксис киселина, нејзиното полувреме изнесува просечно 1,9 часа. Просечно само околу 0,3 % од интравенозната доза се излачува со урината како инхибитори.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

На основа на конвенционалните испитувања на животни во однос на фармакокинетиката, токсичноста на повеќекратни дози, генотоксичност и канцерогеност кај луѓе, не постојат други ризици освен оние кои можат да се очекуваат поради фармаколошкиот механизам. При највисоките дози кои стаорците и зајците можат да ги поднесат, симвастатинот не предизвикал малформации на плодот и не делувал на фертилноста, функцијата на размножување или неонаталниот развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

- Лактоза ,безводна
- Прежелатинизиран скроб
- Микрокристална целулоза
- Талк
- Магнезиум стеарат
- Бутилхидроксианизол



Филм обвивка на таблетата:

- Хидроксипропилцелулоза
- Хипромелоза
- Титан диоксид (E171).
- Талк

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

2 години

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Лекот да се чува на места достапни за децата.

6.5. Пакување

Cholipam (simvastatin) 10 mg филм-обложени таблети

Cholipam (simvastatin) 20 mg филм-обложени таблети

Al /PVC/ PVDC бел блистер, 2 блистера по 10 филм обложени таблети со упатство во соновната кутија

6.6. Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

HEMOFARM AD, Beogradski put b.b., 26300 Vršac, Republika Srbija

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

25.02.2010 година.

