

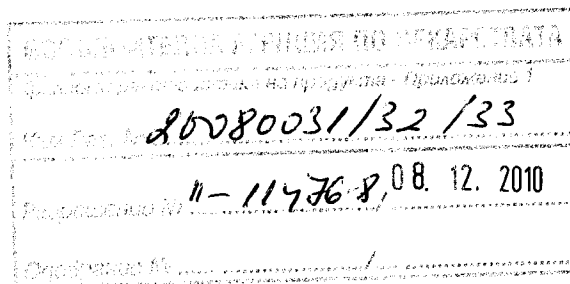
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actalipid 10 mg, film-coated tablets
Акталипид 10 mg филмирани таблетки

Actalipid 20 mg, film-coated tablets
Акталипид 20 mg филмирани таблетки

Actalipid 40 mg, film-coated tablets
Акталипид 40 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Actalipid 10 mg съдържа 10 mg симвастатин
Всяка таблетка съдържа 65.73 mg лактоза монохидрат

Всяка таблетка Actalipid 20 mg съдържа 20 mg симвастатин
Всяка таблетка съдържа 131.46 mg лактоза монохидрат

Всяка таблетка Actalipid 40 mg съдържа 40 mg симвастатин
Всяка таблетка съдържа 262.92 mg лактоза монохидрат

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Actalipid 10 mg е овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с цвят на праскова, с делителна черта от едната страна;

Actalipid 20 mg е овална, светлокафява, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с делителна черта от едната страна;

Actalipid 40 mg е червенокафява, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с делителна черта от едната страна;

Таблетките могат да бъдат разделяни на две еднакви половини.

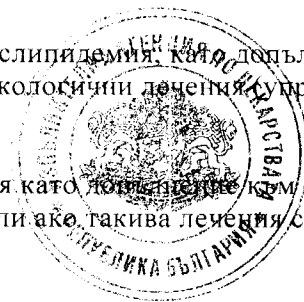
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато резултатът от диетата и други нефармакологични лечения (упражнения, загуба на тегло) се е оказал недостатъчен.

Лечение на хомозиготна наследствена хиперхолестеролемия като допълнение към диета и други липидо-понижаващи средства (напр. LDL-афереза) или ако такива лечения са неподходящи.



Сърдечносъдова превенция

Намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост сред пациенти с изявено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или *diabetis mellitus*, при нормални или повишени холестеролови нива, като допълнение към коригирането на другите рискови фактори и друга терапия за сърдечно-съдова профилактика (вижте точка 5.1.).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката варира от 5 до 80 mg дневно, обикновено приемани перорално като единична доза вечер. В случай, че се налагат корекции на дозата, те трябва да бъдат правени на интервали не по-малки от 4 седмици, като се достига максимална доза от 80 mg дневно. Доза от 80 mg се препоръчва само за пациенти с тежка хиперхолестеролемия и повишен риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола и тази диета трябва да продължи по време на лечението с Акталипид. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, приемани като единична доза вечер. Пациенти, при които е необходима значителна редукция на LDL-C (повече от 45%) може да стартират от 20-40 mg дневна доза, приемана еднократно вечер. В случай, че се налагат корекции на дозата, това трябва да се прави както е уточнено по-горе.

Наследствена хомозиготна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултати от едно контролирано клинично изпитване, препоръчителната доза Акталипид е 40 mg дневно, приемани вечер или 80 mg дневно, разпределени в 3 дози от два приема по 20 mg и вечерна доза от 40 mg. Акталипид може да се използва като допълнение към други понижаващи холестероловите нива терапии (напр. LDL-афереза) при тези пациенти, или ако такива лечения не са на разположение.

Сърдечно-съдова превенция

Обичайната доза Акталипид е 20 до 40 mg дневно, приемани като единична доза вечер при пациенти с висок риск от коронарно сърдечно заболяване (CHD, с или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия може да бъде започната едновременно с диета и упражнения. В случай, че се налагат корекции на дозата, това трябва да се прави както е уточнено по-горе.

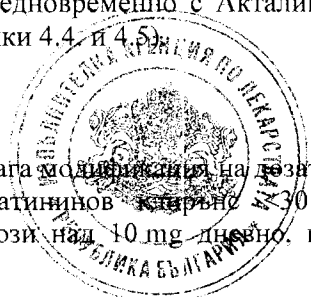
Съпътстващо лечение

Акталипид е ефективен като самостоятелно лечение или в комбинация с производни на жлъчна киселина. Приемането на Акталипид трябва да става или повече от 2 часа преди или повече от 4 часа след приложението на производното на жлъчната киселина.

При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати (освен фенофибрат), едновременно с Акталипид, дозата Акталипид не трябва да превишава 10 mg на ден. При пациенти, приемащи амиодарон или верапамил едновременно с Акталипид, дозата Акталипид не трябва да превишава 20 mg дневно (вижте точки 4.4. и 4.5.).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност не се налага модификация на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), е необходимо повишено внимание при приложението на дози над 10 mg дневно, в случаите, когато това наистина е наложително.



Деца и юноши (10-17 години)

За деца и юноши (момчета Tanner Стадий II и повече и момичета, които са поне една година след менархе, 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно вечер. Децата и юношите трябва да бъдат на стандартна, понижаваща холестерола диета, преди започване на лечението 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 индивидуализирани, в зависимост от целта на лечението, както се препоръчва от педиатричните препоръки за лечение (вижте точки 4.4 и 5.1). Корекции трябва да се правят на интервали от 4 или повече седмици.

Опитът със симвастатин при деца в предпубертетна възраст е ограничен.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към симвастатин или някой от компонентите на продукта.
- Активно чернодробно заболяване или необясними постоянно завишени стойности на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вижте точка 4.6.).
- Едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, позаконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вижте точка 4.5.).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

Акталипид, както и останалите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога причинява миопатия, изразяваща се в мускулна болка, чувствителност или слабост, като креатинкиназата достига нива над 10 пъти по-високи от горната граница на нормалните (UPN). Миопатията понякога се изяснява като рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, в резултат на миоглобинурия, като са били наблюдавани и много редки смъртни случаи. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата. Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза е свързан с дозата. В база данни от клинични изпитвания, където 41 500 пациента са лекувани със симвастатин, от които 24 747 пациента (приблизително 60%) са лекувани поне 4 години, честотата на миопатия е 0.02%, 0.08% и 0.53% при съответно 20, 40 и 80 mg дневно. При тези изпитвания, пациентите са внимателно наблюдавани и някои взаимодействия си продукти са изключени.

Измерване на Креатинкиназа

Креатинкиназата (КК) не трябва да се измерва след изморителни упражнения или при наличието на вероятна алтернативна причина за увеличение на КК, тъй като това прави трудно интерпретирането на стойностите. Ако КК нивата са значително увеличени в началото (>5 x ULN), те трябва да бъдат повторно измерени в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

Преди лечение

Всички пациенти, започващи лечение с Акталипид или чиято доза Акталипид е увеличена, трябва да бъдат информирани за риска от миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, чувствителност или слабост.

При пациенти, при които са налице предразполагащи фактори за рабдомиолиза, трябва да се процедира с повишено внимание. За да се установи референтна начална стойност, нивото на КК трябва да се измери преди начало на лечението в следните случаи:

- Пациенти в старческа възраст (над 70 години).
- Бъбречни увреждания.
- Неконтролиран хипотиреоидизъм.
- Наследствени мускулни заболявания.
- Предходен опит с мускулна токсичност при прилагане на статин или фибрат.
- Злоупотреба с алкохол.

В такива случаи, рискът от лечението трябва да се оценява спрямо възможната полза, като клиничното проследяване е препоръчително. Ако пациентът е имал предишни мускулни проблеми при приемане на фибрат или статин, лечение с друг продукт от тази група трябва да бъде започнато с повишено внимание. Ако КК нивата са значително увеличени в началото ($>5 \times \text{ULN}$), лечението не бива да се започва.

По време на лечение

Ако мускулна болка, слабост или схващания се появят, докато пациента е на лечение със статин, трябва да бъдат измерени КК нивата. Ако при липса на сериозни упражнения тези нива са силно завишени ($>5 \times \text{ULN}$), лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са сериозни и причиняват ежедневен дискомфорт на пациента, дори при СК нива $< 5 \times \text{ULN}$, може да се обмисли прекратяване на лечението. Ако се подозира миопатия, дължаща се на друга причина, лечението трябва да бъде прекратено.

Ако симптомите отшумят и КК нивата се върнат към нормални стойности, тогава повторно приложение на статина или приложение на друг статин може да бъде обмислено, като това става при най-ниската възможна доза и при внимателно наблюдение.

Терапията с Акталипид трябва временно да бъде спряна за няколко дни преди голяма операция или ако се появи сериозно медицинско или оперативно състояние.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикана от взаимодействия с други лекарствени продукти (вижте също точка 4.5.)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза значително се увеличава при едновременна употреба на Акталипид с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, флуконазол, позаконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), нефазодон), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вижте точка 4.2).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза също се увеличава значително при едновременна употреба с други фибрати или при едновременна употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози на Акталипид (вижте точки 4.2 и 4.5.). Има леко увеличение на риска при употреба на дилтиазем с Акталипид 80 mg. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде увеличен при едновременно приложение на фусидна киселина и статини (вижте точка 4.5).

Следователно, относно СYP3A4 инхибиторите, използването на Акталипид заедно с итраконазол, кетоконазол, флуконазол, позаконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказано (вижте точка 4.3 и 4.5.). Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, флуконазол, позаконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да бъде избегнато, терапията с Акталипид трябва да бъде прекратена докато продължава лечението. Освен това трябва да се проявява внимание при комбинирането на Акталипид и определени други, по-слаби СYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вижте точки 4.2 и 4.5.). Едновременната употреба на Акталипид и сок от грейпфрут трябва да се избягва.

Дозата Акталипид не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин, даназол или гемфиброзил. Комбинираната употреба на Акталипид и гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава повишения риск от комбинацията на лекарствата. Ползата от комбинираната употреба на Акталипид 10 mg заедно с други фибрати (освен фенофибрат), ниацин, циклоспорин или даназол, трябва да бъде преценена внимателно спрямо потенциалния риск от тези комбинации (вижте точки 4.2 и 4.5).

Симвастатин трябва се прилага с повишено внимание в комбинация с фенофибрат или ниацин (≥ 1 g дневно), тъй като всяко от тези лекарства може да предизвика миопатия, когато е приемано като самостоятелно лечение.

Едновременната употреба на Акталипид, в дози по-високи от 20 mg на ден, заедно с амиодарон или верапамил би следвало да се избягва, освен ако клиничната полза превишава увеличавеният риск от миопатия (вижте точки 4.2. и 4.5.).

Ако комбинацията е необходима, пациенти на фусидна киселина и Акталипид трябва да бъдат внимателно следени (виж точка 4.5.). Може да се обмисли временно прекратяване на лечението с Акталипид.

Чернодробни ефекти

При клинични изпитвания, постоянно увеличение (до $> 3 \times \text{ULN}$) на серумните трансаминази са се появили при няколко пациента, които са получавали симвастатин. Когато Симвастатина е прекъсван или спиран при такива пациенти, нивата на трансаминазите обикновено са падали бавно до нивата от преди началото на лечението.

Препоръчва се да се правят изследвания на чернодробната функция преди началото на лечението и след това, когато това е клинично показано. Пациенти, при които дозата е определена до 80 mg, би следвало да правят допълнителен тест преди лечението, 3 месеца след лечението до 80 mg и периодически след това (напр. на всяка половин година) за първата година от лечението. Трябва да се обърне специално внимание на пациенти, които развиват завишени серумни нива на трансаминазите, като при тези пациенти изследванията трябва да се извършват бързо, след което да бъдат повтаряни по-често. Ако нивата на трансаминазите започнат да се покачват и особено ако достигнат $3 \times \text{ULN}$ и останат постоянни, лечението със Симвастатин трябва да се преустанови.

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

Както и при други липидо-понижаващи лекарства, умерени ($< 3 \times \text{ULN}$) увеличения в серумните трансаминази са били докладвани след терапия със симвастатин. Тези промени се появяват скоро след започване на терапията със симвастатин, често са преходни, не са съпътствани от симптоми и не налагат прекратяване на лечението.

Употреба при деца и юноши (10-17 години)

Безопасността и ефективността на симвастатин при пациенти на 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия бе оценена в контролирано клинично изпитване при момчета в юношеска възраст Tanner стадий II и по-късно и при момичета, които са поне една година след менархе. Пациентите, лекувани със симвастатин, имаха подобен профил на нежелани реакции, както при пациентите, лекувани със статини. Не бяха проучени дози по-големи от 40 mg в тази популация. В това ограничено контролирано изпитване, нямаше откриваем ефект върху растежа или половото съзряване при момчетата или при момичетата, или пък върху дължината на менструалния цикъл при момичетата (вижте точки 4.2, 4.8, и 5.1.) Момичетата трябва да бъдат посъветвани за подходящи контрацептивни методи, докато са на лечение със симвастатин. Вижте точки

4.3 и 4.6). При пациентите под 18 години, не бе проучена ефикасността и безопасността за периоди на лечение над 48 седмици, като дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни. Симвастатин не е проучен при пациенти под 10-годишна възраст, нито при деца в предпубертетна възраст и момичета преди менархе.

Интерстициално белодробно заболяване

Докладвани са изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване с някои статини, особено при дългосрочна терапия (вижте точка 4.8). Клиничната картина може да включва задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). При съмнение, че пациентът е развил интерстициално белодробно заболяване, лечението със статин трябва да се спре.

Помощни вещества

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, липса на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Изследвания за взаимодействие са били правени само при възрастни хора

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидо-понижаващи лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия, когато се използват самостоятелно.

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза се увеличава при едновременна употреба с фибрати и ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g дневно). Освен това, съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, изявяващо се в увеличени нива на Симвастатин (вижте по-долу Фармакокинетични взаимодействия и точки 4.2. и 4.4.). Когато Симвастатин и фенофибрат се прилагат едновременно, няма свидетелство рискът от миопатия да превишава сборния риск от всяко лекарство поотделно. Няма адекватни данни за лекарствена безопасност при други фибрати.

Фармакокинетични взаимодействия

Препоръките за предписване са обобщени в таблицата по-долу (допълнителни детайли са осигурени в текста; виж също така точки 4.2., 4.3. и 4.4.).

Лекарствени взаимодействия, свързани с повишен риск от миопатия/рабдомиолиза

Взаимодействащи лекарства	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP3A4: итраконазол кетоназол флуконазол, позаконазол еритромицин klarитромицин телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) нефазодон	Противопоказани са за приложение със симвастатин
гемфиброзил	Да се избягва, но ако е необходимо, да не се превишава 10 mg симвастатин дневно
циклоспорин	Да не се превишава 10 mg симвастатин дневно



даназол Други фибрати (освен фенофибрат) ниацин (≥ 1 g/ден)	
амиодарон верапамил	Да не се превишава 20 mg симвастатин дневно
фусидна киселина	Пациентите следва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да се наложи временно прекъсване на лечението с симвастатин.
дилтиазем	Да не се превишава 40 mg симвастатин дневно
сок от грейпфрут	Избягвайте сок от грейпфрут, когато приемате симвастатин

Ефекти на други лекарствени продукти върху действието на симвастатин

Взаимодействия с участието на CYP3A4.

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощни инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза като увеличават концентрацията на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата по време на терапия със симвастатин. Такива инхибитори включват итраконазол, кетоконазол, *флуконазол*, *позаконазол*, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (*напр. нелфинавир*), нефазодон. Едновременно приложение на итраконазол води до повече от десетократно увеличение на симвастатиновата киселина (активният метаболит, β -хидроксикиселина). Телитромицин води до единадесет пъти увеличение на симвастатиновата киселина.

Следователно комбинацията с итраконазол, кетоконазол, *флуконазол*, *позаконазол*, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (*напр. нелфинавир*), нефазодон е противопоказана. Ако лечение с итраконазол, кетоконазол, *флуконазол*, *позаконазол*, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да бъде избегнато, терапията със симвастатин трябва да бъде прекратена по време на лечението. Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбиниране на симвастатин с други, по-слаби CYP3A4 инхибитори като: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж точка 4.2. и 4.4.).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на циклоспорин, особено с по-високи дози симвастатин (вижте точки 4.2. и 4.4.). Следователно, дозата Симвастатин не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с циклоспорин. Въпреки че механизмът не е напълно изяснен, циклоспорин увеличава AUC на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Увеличението в AUC на симвастатиновата киселина вероятно отчасти се дължи на потискане на CYP3A4.

Даназол

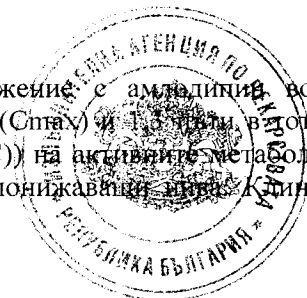
Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол с по-високи дози симвастатин (вижте точки 4.2. и 4.4.).

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличава AUC на симвастатиновата киселина 1.9 пъти, вероятно поради потискане на глюкуронидната верига (вижте точки 4.2. и 4.4.).

Амлодипин

При фармакокинетично проучване, едновременното приложение на амлодипин води до увеличение съответно от 1,4 пъти в пиковите концентрации (C_{max}) и 1,3 пъти в общата експозиция (площта под кривата концентрация – време (AUC)) на активните метаболити на симвастатин без да се въздейства на неговите холестерол понижавачи ефекти. Клиничната значимост на взаимодействието не е известна.



Амиодарон и верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон и верапамил с по-високи дози симвастатин (вижте точка 4.4.) Във все още незавършено клинично изследване, миопатия е докладвана в 6% от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон.

Анализът на наличните клинични изследвания показва приблизително 1% честота на миопатия при пациенти, приемащи симвастатин 40 mg и 80 mg едновременно с верапамил. Съгласно едно фармакокинетично изследване, едновременното приложение с верапамил може да води до 2,3 пъти увеличение в излагането на симвастатинова киселина, дължащо се вероятно, отчасти, на потискане на CYP3A4. Следователно симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с амиодарон или верапамил, освен ако клиничната полза не превишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализ на наличните клинични изпитвания показва 1% заболяемост от миопатия при пациенти, приемащи симвастатин 80 mg и дилтиазем. Рискът от миопатия при пациенти приемащи симвастатин 40 mg не се увеличава при едновременна терапия с дилтиазем (вижте точка 4.4). В едно фармакокинетично изследване, едновременно приложение на дилтиазем води до 2.7 пъти увеличение в излагането на симвастатинова киселина, вероятно дължащо се на потискане на CYP3A4. Следователно, дозата симвастатин не бива да превишава 40 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно дилтиазем, освен ако клиничната полза превишава увеличавения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Фусидна киселина

Рискът от миопатия може да бъде увеличен при едновременно приложение на фусидна киселина и статини, включително симвастатин. Има докладвани отделни случаи на рабдомиолиза, причинени от симвастатин. Може да се наложи временно прекъсване на лечението. Ако има необходимост, пациенти на фусидна киселина и симвастатин трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вижте точка 4.4.).

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут потиска цитохром P450 3A4. Едновременното приемане на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин води до 7 пъти увеличение на симвастатиновата киселина. Приемането на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер води до 1,9 пъти увеличение на симвастатиновата киселина. Следователно, приемането на сок от грейпфрут по време на лечение със симвастатин трябва да бъде избягвано.

Колхицин

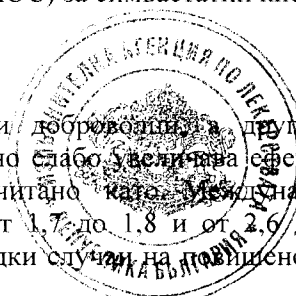
Докладвани са случаи на миопатия при едновременно използване на колхицин и симвастатин, данните за това, обаче, са ограничени.

Рифампицин

Тъй като рифампицин е индуктор на P450 3A4, при пациентите, които предприемат продължително лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) едновременно със симвастатин, трябва да бъдат мониторираны плазмените холестеролови нива. Подходящо адаптиране на дозировката на симвастатин е необходимо, за да се осигури задоволително понижаване на липидните нива. При фармакокинетично проучване при нормални доброволци, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за симвастатин киселина е намалена с 93% при едновременно приложение с рифампицин.

Перорални антикоагуланти

В две клинични изпитвания, едното проведено със здрави доброволци, а другото с хиперхолестеролемични пациенти, симвастатин 20-40 mg дневно слабо увеличава ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, отчитано като Международно Нормализирано Съотношение (INR) претърпява увеличение от 1.7 до 1.8 и от 2.6 до 3.4 съответно при доброволци и пациенти. Има данни за много редки случаи на повишено INR.



При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определяно преди началото на лечението с Симвастатин и достатъчно често по време на ранната терапия, за да е сигурно, че няма значително отклонение в протромбиновото време. Когато се установи стабилно протромбиново време, то може да бъде наблюдавано на интервали, обикновено препоръчвани за пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата Симвастатин бъде променена или лечението бъде спряно, същата процедура трябва да се повтори. Терапията със симвастатин не е свързана с кървене или промяна на протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Ефект на симвастатин върху други лекарствени продукти

Симвастатин няма потискащ ефект върху цитохром P450 3A4, следователно Симвастатин не се очаква да влияе върху плазмената концентрация на вещества, метаболизиращи от този ензим.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Акталипид е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3.).

Не е установена безопасността при бременни жени. Не са били провеждани контролирани клинични изпитвания при бременни жени. Има получени редки съобщения за вродени аномалии след приемане на HMG-CoA редуктазни инхибитори по време на бременност. Въпреки това, при анализ на резултатите при приблизително 200 бременни жени, приемащи симвастатин или друг HMG-CoA редуктазен инхибитор, по време на първите три месеца от бременността, честотата на вродените аномалии е сравнима с тази на общата популация. Този брой бременности е статистически достатъчен, за да се изключи възможността за 2.5 пъти или по-голямо увеличение в конгениталните увреждания спрямо общата честота.

Въпреки, че няма доказателства за разлики в честотата на конгениталните отклонения при деца на майки, приемащи симвастатин или друг HMG-CoA редуктазен инхибитор, спрямо тази в общата популация, приемането на Акталипид от страна на майката, може да намали зародишните нива на мевалонат, който е прекурсор за холестероловата синтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и прекратяването на липидо-понижаващите лекарствени продукти по време на бременността не би трябвало да оказва влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия при бременната. Затова, Акталипид не бива да се приема от бременни жени, такива които се опитват да забременеят или подозират, че може да са бременни. Лечението с Акталипид трябва да бъде прекъснато по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна. (вижте точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити се отделят в майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се отделят в кърмата и поради риска за сериозни нежелани лекарствени реакции, жени приемащи Акталипид не бива да кърмят децата си (виж точка 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Акталипид няма, или има много слаб ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, по време на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че е било докладвано за замаяност в редки случаи при постмаркетингови изследвания на симвастатин.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на следните нежелателни лекарствени реакции, които са били докладвани по време на клинични изследвания и/или след маркетинговата употреба са категоризирани спрямо оценката на честотите им в големи, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични изследвания, включително Heart Protection Study (HPS) и Scandinavian Simvastatin Survival



Study (4S) съответно с 20 536 и 4 444 пациента (вижте точка 5.1.). За HPS, единствените сериозни нежелани реакции, освен миалгия, са увеличение в серумните трансаминази и КК. За 4S, всички странични реакции, изброени по-долу са били описани. В тези клинични изследвания, ако честотата на страничните реакции, предизвикани от симвастатин е по-малка или подобна на тази при плацебо, както и ако има относително причинно-свързани докладвани спонтанно случаи, то тези нежелани реакции се категоризират като „редки“.

За HPS (вижте точка 5.1), включващо 20 536 пациента, приемащи 40 mg дневно симвастатин (n=10 269) или placebo (n=10 267), профилите на безопасност са сравними между пациентите, приемащи симвастатин 40 mg и тези, приемащи плацебо за цялата продължителност от 5 години. Честотата на прекратяване поради странични ефекти са сравними (4,8% при пациентите, приемащи симвастатин 40 mg, сравнено с 5,1% при пациентите, приемащи плацебо. Случаите на миопатия са с 0,1% по-малко при пациентите, приемащи симвастатин 40 mg. Повишени трансаминази ($> 3 \times \text{ULN}$, потвърдено чрез повторен тест) са наблюдавани в 0,21% (n=21) от пациентите, приемащи симвастатин 40 mg, сравнено с 0,09% (n=9) при пациентите, приемащи плацебо.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са подредени спрямо следния критерий: Много чести ($> 1/10$); Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Много редки ($< 1/10\ 000$); *С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).*

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия.

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия.

Нечести: нарушения на съня, включително безсъние, кошмари, депресия, загуба на памет

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Много редки: интерстициално белодробно заболяване

Гастро-интестинални нарушения

Редки: запек, коремна болка, газове, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит/жълтеница.

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, пруритус, алоpecia.

Мускуло-скелетни нарушения, нарушения в съединителната тъкан и костите

Редки: миопатия (*включително миозит*), рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4.), миалгия, мускулни схващания, миозит, *полимиозит*.

Нарушения на репродуктивната система

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: астения

Има редки съобщения за изявен синдром на свръхчувствителност, който включва някои от следните състояния: ангиоедем, лупус-подобен синдром, *полимиалгия*, ревматика, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, увеличена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, светлочувствителност, треска, зачервяване на лицето, диспнея и неразположение.



Изследвания:

Редки: увеличение в серумните трансминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил транспептидаза) (вижте точка 4.4. „Чернодробни ефекти“), увеличена алкална фосфатаза, увеличение в нивата на серумната КК (вижте точка 4.4.)

Деца и юноши (10-17 години)

В 48-седмично изпитване, включващо деца и юноши (момчета Tanner стадий II и повече и момичета на поне една година след мехархе) 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n = 175$), профилът на безопасност и толерантност на групата, лекувана със симвастатин, бе подобен на този от групата, лекувана с плацебо.

Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и половото съзряване не са известни. Няма достатъчно данни след една година лечение. (Вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.9. Предозиране

До момента са били докладвани единични случаи на предозиране; максималната приета доза е 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране. В такива случаи трябва да се предприеме симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

След перорално приложение, симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната активна β -хидроксикиселина, която има мощна потискаща активност спрямо HMG-CoA редуктазата (3 hydroxy – 3 methylglutaryl CoA reductase). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, ранна и скоростноопределяща стъпка в биосинтезата на холестерол.

Има данни, че симвастатин намалява нормални и повишени LDL-C концентрации. LDL се формира от липопротеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира основно от високо афинитетния LDL рецептор. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на симвастатин може да включва едновременно редукция на VLDL-холестероловата (VLDL-C) концентрация и включването на LDL рецептора, което води до намалено производство и повишен катаболизъм на LDL-C. Аполипопротеин В също спада значително по време на лечение със симвастатин. В допълнение, симвастатин умерено увеличава HDL-C и намалява плазмения TG. В резултат на тези изменения, съотношението между общия холестерол спрямо HDL-C и LDL- към HDL-C се намалява.

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

В Heart Protection Study (HPS), ефектите от терапия със симвастатин са оценени за 20 536 пациента (на възраст 40-80 години), с или без хиперлипидемия и с коронарно сърдечно заболяване, друго оклузивно артериално заболяване или диабетис мелитус. В това изследване 10 269 пациента са приемали симвастатин 40 mg дневно, а 10 267 пациента са приемали плацебо в продължение на 5 години. В началото, 6 793 пациента (33%) са показали LDL-C нива под 116 mg/dL; 5 063 пациента (25%) са показали нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL; 8 680 пациента (42%) са имали нива по-високи от 135 mg/dL.

Лечението със симвастатин 40 mg дневно, сравнено с плацебо, значително намалява риска от смъртност (1 328 [12,9%] при приемащите симвастатин пациенти, сравнено с плацебо [14,7%]).

при пациентите приемащи плацебо; $p = 0,003$), в резултат на 18% намаление в коронарната смъртност (587 [5,7%] срещу 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; абсолютно намаляване на риска от 1,2%). Понижението на смъртността, предизвикана от извън съдови причини не достига статистическа значимост. Симвастатин също така намалява риска от сериозни коронарни инциденти (съставна крайна точка, състояща се от не-фатален миокарден инфаркт или CHD смърт) с 27% ($p < 0,0001$). Симвастатин намалява необходимостта от коронарни реваскуларизационни процедури (включително коронарен артериален байпас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферни или друг вид некоронарни реваскуларизационни процедури с 30% ($p < 0,0001$) и 16% ($p = 0,006$) съответно. Симвастатин снижава риска от мозъчен инсулт с 25 % ($p < 0,0001$), което се дължи на намаляване с 30% на риска от исхемичен инсулт. Освен това, в подгрупата на пациенти с диабет, симвастатин намалява риска от развитие на макроваскуларни усложнения, включително периферни реваскуларизационни процедури (операции или ангиопластика), ампутации на долен крайник или язви на краката с 21% ($p = 0,0293$). Пропорционалното намаление на съответните събития е подобно при всяка подгрупа изследвани пациенти, включително тези без коронарна болест, които са имали цереброваскуларно или периферно артериално заболяване (мъже и жени, на възраст под и над 70 години, с или без хипертензия, както и тези с LDL-холестерол под 3,0 mmol/l при включването в изпитването).

В Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектите от терапията със симвастатин на цялостната смъртност е оценена при 4 444 пациента с CHD и начални нива на холестерола при пациентите 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). В това многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изследване, пациенти с ангина или предишен миокарден инфаркт (MI) са подложени на диета, стандартни грижи и или симвастатин 20-40 mg дневно ($n = 2\ 221$) или плацебо ($n = 2\ 223$) в продължение на средно 5,4 години. Симвастатин намалява риска от смъртни случаи с 30% (абсолютно намаление на риска от 3,3%). Рискът от смърт от CHD се намалява с 42% (абсолютно намаление на риска с 3,3%). Симвастатин също така намалява риска от сериозно коронарен инцидент (смърт от CHD и установен в болница тих, нефатален миокарден инфаркт) с 34%. Освен това, симвастатин значително намалява риска от фатални и нефатални мозъчно-съдови събития (удар и преходни исхемични атаки) с 28 %. Не е отчетена статистически значима разлика между групите по отношение на несърдечно-съдовата смъртност.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперхолестеролемия

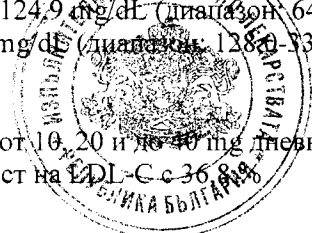
В изследвания, сравняващи ефикасността и сигурността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно, при пациенти с хиперхолестеролемия, цялостното намаление на LDL-C е съответно 30, 38, 41 и 47%. В изследвания, сравняващи пациенти със смесена хиперлипидемия, приемащи симвастатин 40 mg и 80 mg, средното намаление на триглицеридите е съответно 28 и 33% (плацебо: 2%), като общите увеличения в HDL-C са 13 и 16% (плацебо: 3%), съответно.

Клинични изпитвания при деца и юноши (10-17 години)

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, 175 пациенти (99 момчета Tanner стадий II и повече и 76 момичета, които са на поне една година след менархе) 10-17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (heFH) са рандомизирани на симвастатин или плацебо за 24 седмици (базово изпитване). За включване в изпитването се изисква ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-C > 189 mg/dL. Дозата на симвастатин (веднъж дневно вечер) е 10 mg за първите 8 седмици, 20 mg за вторите 8 седмици, и 40 mg след това. В 24-седмичното удължаване, 144 пациента са избрали да продължат лечението и са получили симвастатин 40 mg или плацебо.

Симвастатин е понижил значително плазмените нива на LDL-C, TG, и Apo B. Резултатите от удължаването на 48-ата седмица са сравними с онези, наблюдавани в базовото изпитване. След 24-седмично лечение, средната достигната стойност на LDL-C е 124,9 mg/dL (диапазон: 64,0-289,0 mg/dL) в групата със симвастатин 40 mg, сравнена с 207,8 mg/dL (диапазон: 128,0-334,0 mg/dL) в плацебо групата.

След 24-седмично лечение със симвастатин (с дози, нарастващи от 10, 20 и до 40 mg дневно на 8-седмични интервали), симвастатин е понижил средната стойност на LDL-C с 36,8%.



(плацебо: 1,1 % повишение от началното ниво), Аро В с 32,4 % (плацебо: 0,5 %), и средните нива на TG с 7,9 % (плацебо: 3,2 %) и е повишили средните нива на HDL-C с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). Дългосрочните ползи от симвастатин върху сърдечносъдовите събития при деца с heFH не са известни. Безопасността и ефикасността на дози над 40 mg дневно при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия не са проучени. Дългосрочната ефикасност на лечението със симвастатин в детска възраст за намаляване заболяемостта и смъртността при възрастните не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

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

Резорбция

Симвастатин се абсорбира добре и претърпява first-pass ефект. Екстракцията в черния дроб зависи от кръвния ток в черния дроб. Черният дроб е и основното място на действие на активната форма. Наличността на β -хидроксикиселина в системната циркулация след перорална доза симвастатин е по-малко от 5% от дозата. Максималните плазмени концентрации на активни инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приложението на симвастатин. Едновременната консумация на храна не влияе на резорбцията. Фармакокинетиката на единична и многократни дози симвастатин не показват натрупване на медицинския продукт при многократни дози.

Разпределение

Белтъчното свързване на симвастатин и неговия активен метаболит е над 95%.

Елиминиране

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (вижте точки 4.3. и 4.5). Основните метаболити на симвастатин, откриващи се в човешката плазма са β -хидроксикиселина и 4 други активни метаболита. След перорална доза радиоактивен симвастатин, приета от човек, 13% от радиоактивността и се отделя чрез урината, а 60% чрез изпражненията, в рамките на 96 часа. Количеството, открито в изпражненията представлява еквиваленти на резорбиран лекарствен продукт, изхвърлени чрез жлъчния сок, както и нерезорбиран лекарствен продукт. След интравенозна инжекция на метаболита β -хидроксикиселина, полуживота му е средно 1.9 часа. Средно само 0,3% от ИВ дозата се изхвърля в урината като инхибитори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Основано на конвенционални животински модели, относно фармакодинамика, токсичност при многократни дози, генотоксичност и карциногенност, не съществуват други рискове за пациентите, които да могат да се очакват въз основа на фармакологичният механизъм. При максимални толерирани дози при зайци и плъхове, симвастатин не води до фатални последици, нямаше ефект върху плодовитостта, репродуктивната способност на животните и неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)



Прежелатинизирано (царевично) нишесте 1500
Бутил хидроксианизол (E320)
Бутил хидрокситолуен (E321)
Аскорбинова киселина (E 300)
Лимонена киселина (E330)
Колоидален силициев диоксид (E551)
Талк (E553b)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Триетилов цитрат (E1505)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Повидон К-30

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5. Данни за опаковката

Блистер PVC/PVDC/Al

Размер на опаковката: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 таблетки.

Възможно е не всички опаковки да се предлагат на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

220 Hafnarfjörður, Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actalipid 10 mg, film-coated tablets - Per. № 20080031

Actalipid 20 mg, film-coated tablets- Per. № 20080032

Actalipid 40 mg, film-coated tablets - Per. № 20080033

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

18. 02. 2008 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2010 г.

