

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vasilip[®] film-coated tablets 10 mg / Simvastatin 10 mg филмирани таблетки 10 mg
Vasilip[®] film-coated tablets 20 mg / Simvastatin 20 mg филмирани таблетки 20 mg
Vasilip[®] film-coated tablets 40 mg / Simvastatin 40 mg филмирани таблетки 40 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg или 40 mg simvastatin (симвастатин).
Помощните вещества са изброени в раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Vasilip 10mg филмирани таблетки са овални, бели, маркирани с 10 от едната страна и делителна черта от другата страна .

Vasilip 20mg филмирани таблетки са овални, бели, маркирани с 20 от едната страна и делителна черта от другата страна .

Vasilip 40mg филмирани таблетки са кръгли, бели, без маркировка от едната страна и с делителна черта от другата страна .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

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

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

Сърдечно-съдова профилактика

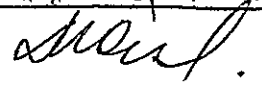
Намаляване на сърдечно-съдовата смъртност при пациенти с манифестно атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнително средство при коригирането на останалите рискови фактори и друго кардиопротективно лечение (виж раздел 5.1).

4.2 Дозировка и метод на приложение

Път на приложение

Перорално

Дозата е 5-80 mg дневно перорално еднократно вечер. Коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва през интервали не по-малки от 4 седмици, до максимална доза от 80 mg дневно, приемана еднократно вечер. Доза от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към V-10744, II-10748 разрешение за употреба № II-10749/04.05.05	
673/26.04.05	

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирано клинично изпитване, препоръчителната доза simvastatin е 40 mg дневно, приемани вечер, или 80 mg дневно в 3 отделни приема от 20 mg, 20 mg, и вечерна доза от 40 mg. При тези пациенти simvastatin трябва да се прилага като допълнително средство към друго липидопонижаващо лечение (напр., LDL афереза) или в случай, че няма възможност за такова лечение.

Сърдечно-съдова профилактика

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

Едновременно лечение:

Simvastatin е ефективен при самостоятелно приложение или в комбинация с жлъчни секвестранти (colestyramine, colestipol).

Те трябва да се приемат повече от 2 часа преди или повече от 4 часа след приложението на жлъчен секвестрант. При пациенти, приемащи ciclosporin, gemfibrozil, други фибрати или niacin в липидопонижаващи дози (≥ 1 g дневно) едновременно със simvastatin, дозата на simvastatin не трябва да надхвърля 10 mg дневно. При пациенти, лекувани с amiodarone или verapamil едновременно със simvastatin, дозата на simvastatin не трябва да надхвърля 20 mg дневно (виж раздели 4.4 и 4.5.).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

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

Приложение при пациенти в напреднала възраст:

Не е необходимо коригиране на дозата.

Приложение при деца:

Ефективността и безопасността при приложение при деца не са установени. Поради това приложението на simvastatin при деца не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към simvastatin или някое от помощните вещества.
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на стойностите на серумните трансаминизи.
- Бременност и кърмене (виж 4.6 Бременност и кърмене).



- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СУР3А4 (напр. itraconazole, ketoconazole, HIV протеазни инхибитори, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone) (виж раздел 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Simvastatin, както и другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога причинява миопатия, проявяваща се с мускулна болка, чувствителност или слабост с повишение на креатин киназата (КК) повече от десет пъти над горната референтна граница (ГРГ). Миопатията понякога протича като рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, дължаща се на миоглобинурия, като в много редки случаи се стига до смърт. Рискът от миопатия се увеличава при изразено инхибиране на HMG-CoA редуктазата в плазмата.

Рискът от миопатия/рабдомиолиза зависи от дозата. Честотата по време на клинични изпитвания, при които пациентите са мониторирани внимателно, като са изключвани някои взаимодействия си лекарствени продукти, е била приблизително 0.03% при 20 mg, 0.08% при 40 mg и 0.4% при 80 mg.

Измервания на креатин киназата

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

Преди лечението

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

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

- Пациенти в напреднала възраст (над 70 години)
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреозидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол.

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

По време на лечение

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

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

Лечението със simvastatin трябва временно да се спре няколко дни преди голяма планова операция или при възникване на някое значително болестно или хирургично състояние.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, предизвикана от лекарствени взаимодействия (виж също и раздел 4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава значително при едновременно приложение на simvastatin с мощен инхибитор на СYP3A4 (като itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV протеазни инхибитори, nefazodone), както и на gemfibrozil и ciclosporin (виж раздел 4.2)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава и при едновременно приложение на други фибрати, niacin в липидопонижаващи дози (≥ 1 g дневно) или при едновременна употреба на amiodarone или verapamil с по-високи дози simvastatin (виж раздели 4.2 и 4.5). Леко увеличение на риска се наблюдава и при приложение на diltiazem със simvastatin 80 mg.

Поради това, по отношение на инхибиторите на СYP3A4, употребата на simvastatin едновременно с itraconazole, ketoconazole, HIV протеазни инхибитори, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone е противопоказана (виж раздели 4.3 и 4.5). Ако не може да се избегне лечение с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin, лечението със simvastatin трябва да се преустанови по време на терапията. Освен това трябва да се внимава, когато simvastatin се комбинира с някои други инхибитори на СYP3A4 с по-малка мощност: ciclosporin, verapamil, diltiazem (виж раздели 4.2 и 4.5). Едновременният прием на сок от грейпфрут и simvastatin трябва да се избягва.

Дозата на simvastatin не трябва да надхвърля 10 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с ciclosporin, gemfibrozil, или липидопонижаващи дози (≥ 1 g дневно) на niacin. Едновременното приложение на simvastatin с gemfibrozil трябва да се избягва, освен ако има вероятност ползата да надхвърли риска от използването на тази лекарствена комбинация. Ползата от комбинираното приложение на simvastatin 10 mg дневно с други фибрати (с изключение на fenofibrate), niacin или ciclosporin в сравнение с потенциалния риск от тези комбинации трябва да се прецени внимателно (виж раздели 4.2 и 4.5).

Трябва да се внимава при предписване на fenofibrate със simvastatin, тъй като и двата продукта може да предизвикат миопатия при самостоятелно приложение.

Комбинираното приложение на simvastatin в дози по-високи от 20 mg дневно с amiodarone или verapamil трябва да се избягва, освен ако има вероятност клиничната полза да надхвърли повишения риск от миопатия (виж раздели 4.2 и 4.5).

Ефекти върху черния дроб

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

Препоръчва се извършване на чернодробните функционални проби преди началото на лечението и след това при наличие на клинични показания. Пациентите, при които дозата се повишава постепенно до 80 mg, трябва да се изследват допълнително преди повишаването, 3 месеца след повишаването до доза от 80 mg и периодически след това (напр. на 6 месеца) през първата година на лечение. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които се получат повишени нива на трансминазите, като при тези болни изследването трябва незабавно да се повтори и след това да се провежда по-често. Ако нивата на трансминазите показват данни за увеличение, особено ако се повишат до 3 x ГРГ и увеличението персистира, лечението със simvastatin трябва да се преустанови.

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

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

Помощни вещества: Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с рядко наследствено заболяване с непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидопонижаващи лекарствени продукти, които могат да предизвикат миопатия при самостоятелно приложение

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, се увеличава при едновременно приложение с фибрати и niacin (никотинова киселина) (≥ 1 g дневно). Освен това има фармакокинетично взаимодействие с gemfibrozil, водещо до повишаване на плазмените нива на simvastatin (виж по-долу *Фармакокинетични взаимодействия* и раздели 4.2 и 4.4). Няма данни, че когато simvastatin и fenofibrate се прилагат едновременно, рискът от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните рискове за всеки продукт. Няма достатъчно фармакокинетични данни и наблюдения на лекарствената безопасност за другите фибрати.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на другите лекарствени продукти върху simvastatin

Взаимодействия, включващи CYP3A4

Simvastatin е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване на концентрацията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечение със simvastatin. Тези инхибитори включват itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV протеазни инхибитори и nefazodone. Едновременното приложение с itraconazole води до увеличение повече от 10 пъти на експозицията към симвастатинова киселина (активният бета-хидроксикиселинен метаболит). Telithromycin е предизвикал 11 пъти увеличение на експозицията на симвастатинова киселина.

Поради това комбинациите с itraconazole, ketoconazole, HIV протеазни инхибитори, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone са противопоказани. Ако лечението с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin не може да се избегне, терапията със simvastatin трябва да се преустанови, докато то продължава. Комбинирането на simvastatin с други известни инхибитори на CYP3A4 с по-малка мощност: cyclosporine, verapamil, diltiazem трябва да става внимателно (виж раздели 4.2 и 4.4).

Cyclosporine

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на ciclosporin, особено с по-високи дози simvastatin (виж раздели 4.2 и 4.4). Поради това дозата на simvastatin не трябва да надхвърля 10 mg дневно при пациенти, лекувани едновременно с ciclosporin. Въпреки че механизмът не е напълно ясен, ciclosporin увеличава AUC на симвастатиновата киселина, което вероятно се дължи частично на инхибирането на CYP3A4.

Gemfibrozil

Gemfibrozil увеличава AUC на симвастатиновата киселина с 1.9 пъти, вероятно поради инхибиране на пътищата на глюкурониране (виж раздели 4.2 и 4.4).

Amiodarone и verapamil

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на amiodarone или verapamil с по-високи дози simvastatin (виж раздел 4.4). При едно клинично изпитване, което все още продължава, миопатия се съобщава при 6% от пациентите, получаващи simvastatin 80 mg и amiodarone.

Анализът на наличните клинични изпитвания показва приблизително 1% честота на миопатия при пациенти, получаващи simvastatin 40 mg или 80 mg и verapamil. В едно фармакокинетично изпитване едновременното приложение с verapamil е довело до 2.3 пъти увеличение на експозицията на симвастатинова киселина, вероятно дължащо се на инхибиране на CYP3A4. Поради това при пациенти, лекувани едновременно с amiodarone или verapamil, дозата на simvastatin не трябва да надхвърля 20 mg дневно, освен ако няма вероятност клиничната полза да надхвърли повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Diltiazem

Анализът на наличните клинични изпитвания показва 1% честота на миопатия при пациенти, получаващи simvastatin 80 mg и diltiazem. Рискът от миопатия при пациенти, лекувани със simvastatin 40 mg не се увеличава при едновременно приложение на diltiazem (виж раздел 4.4). В едно фармакокинетично изпитване едновременното приложение с diltiazem е

предизвикало 2.7 пъти увеличение на експозицията на симвастатинова киселина, вероятно дължащо се на инхибиране на CYP3A4. Поради това при пациенти, лекувани едновременно с diltiazem, дозата на simvastatin не трябва да надхвърля 40 mg дневно, освен ако няма вероятност клиничната полза да надхвърли повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут води до 7-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина. Прием от 240 ml сок от грейпфрут сутрин и simvastatin вечер, също е довел до увеличение от 1.9 пъти. Поради това консумирането на сок от грейпфрут по време на лечение със simvastatin трябва да се избягва.

Орални антикоагуланти

При две клинични изпитвания, едно върху здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролемия, simvastatin 20-40 mg дневно умерено е потенцирал ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, изразено като International Normalized Ratio (INR), се е увеличило в сравнение с изходното ниво от 1.7 до 1.8 и от 2.6 до 3.4 съответно в проучването върху здрави доброволци и пациенти. Много рядко се съобщават случаи на повишен INR. При пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди началото на лечение със simvastatin и достатъчно често по време на ранната терапия, за да може лекарят да е сигурен, че няма значителни промени в него. След като веднъж се постигне стабилно протромбиново време, то може да се мониторира на обичайните интервали, препоръчвани при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти. При промяна на дозата на simvastatin или преустановяване на лечението трябва да се повтори същата процедура. Лечението със simvastatin при пациенти, които не се лекуват с антикоагуланти, не е било свързано с кървене или промени в протромбиновото време.

Ефекти на simvastatin върху фармакокинетиката на другите лекарствени продукти

Simvastatin не инхибира цитохром P450 3A4. Поради това не се очаква simvastatin да повлияе плазмените концентрации на вещества, метаболизиращи се от цитохром P450 3A4.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Simvastatin е противопоказан по време на бременност.

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания със simvastatin върху бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени малформации след интраутеринна експозиция на инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременности обаче, експонирани по време на първото тримесечие на simvastatin или друг сроден инхибитор на HMG-CoA редуктазата, честотата на вродените малформации е била сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. Този брой бременности е бил статистически достатъчен за изключване на увеличение на вродените аномалии 2.5 пъти или повече над изходната честота.

Въпреки че няма данни за разлики в честотата на вродените малформации в потомството на пациенти, лекувани със simvastatin или друг сроден инхибитор на HMG-CoA редуктазата, в сравнение с честотата, наблюдавана в общата популация, лечението на майката със simvastatin може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено преустановяването на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност

би трябвало да има малко значение за късния риск, свързан с първична хиперхолестероolemия. Поради тези причини simvastatin не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със simvastatin трябва да се преустанови по време на бременността или докато се определи, че жената не е бременна (виж раздел 4.3.).

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

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Simvastatin не повлиява или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Когато обаче се шофират моторни превозни средства или се работи с машини, трябва да се има предвид, че по време на постмаркетинговия опит в редки случаи се съобщава за замаяване.

4.8. Нежелани реакции

Честотата на следните нежелани реакции е определена по време на големи, продължителни, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи HPS и 4S с 20 536 и 4444 пациенти съответно (виж раздел 5.1). При HPS са отбелязвани само сериозните нежелани събития, както и миалгия, повишение на серумните трансминази и КК. При 4S са отбелязвани всички нежелани събития, изброени по-долу. Когато в тези клинични изпитвания честотата в групата със simvastatin е била по-малка или подобна на тази в групата с плацебо и е наблюдавана подобна честота на спонтанни съобщения с възможна причинно-следствена връзка, тези нежелани събития са категоризирани като "редки".

При HPS (виж раздел 5.1), включващи 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg simvastatin дневно (n = 10 269) или плацебо (n = 10 267), профилите на безопасност са били сравними между пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg, и болните с плацебо през средно 5-те години на изследване. Честотата на преустановяване поради нежелани реакции е била сравнима (4.8% при пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg, в сравнение с 5.1% при групата с плацебо). Честотата на миопатия е била под 0.1% при пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg. Повишение на трансминазите (> 3 x ГРГ потвърдено при повторно изследване) е наблюдавано при 0.21% (n = 21) от пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg в сравнение с 0.09% (n = 9) от болните с плацебо.

Честотата на нежелани събития е класифицирана според следните критерии: много чести (> 1/10), чести ($\geq 1/100$, < 1/10), нечести ($\geq 1/1000$, < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), много редки (< 1/10 000), включващи отделни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: анемия

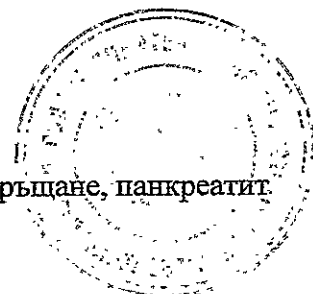
Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезии, замаяване, периферна невропатия

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: запек, коремна болка, метеоризъм, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепато-билиарни нарушения:



Редки: хепатит/жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: обрив, сърбеж, алопеция

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения:

Редки: миопатия, рабдомиолиза (виж раздел 4.4), миалгия, мускулни спазми

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:

Рядко: астения

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

Лабораторни изследвания:

Редки: повишение на серумните трансминази (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase) (виж раздел 4.4 *Ефекти върху черния дроб*), повишена алкална фосфатаза; повишени серумни нива на КК (виж раздел 4.4).

4.9. Предозиране

Досега са съобщени няколко случая на предозиране; максималната погълната доза е била 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение при предозиране. В такъв случай се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

Висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или налична исхемична болест на сърцето: При Heart Protection Study (HPS) ефектите от лечението със simvastatin са били оценени при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години), със или без хиперлипидемия, и с исхемична

болест на сърцето, друго оклузивно артериално заболяване и захарен диабет. По време на това изследване 10 269 пациенти са били лекувани със simvastatin 40 mg дневно и 10 267 пациенти са получавали плацебо в продължение на средно 5 години. В началото 6793 пациенти (33%) са имали нива на LDL-C под 116 mg/dL; 5063 пациенти (25%) са имали нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL; и 8680 пациенти (42%) са имали нива над 135 mg/dL.

Лечението със simvastatin 40 mg дневно е намалило значимо риска от смъртност от всякакви причини в сравнение с плацебо (1328 [12.9%] при пациентите, лекувани със simvastatin срещу 1507 [14.7%] при пациентите с плацебо; $p = 0.0003$), поради 18% намаление на честотата на смърт поради коронарно заболяване (587 [5.7%] срещу 707 [6.9%]; $p = 0.0005$; намаление на абсолютния риск 1.2%). Намалението на смъртността по невакуларни причини не е достигнало статистическа значимост. Simvastatin е намалил и риска от големи коронарни събития (съставна крайна точка, състояща се от нефатални МИ или смърт от ИБС) с 27% ($p < 0.0001$). Simvastatin е намалил необходимостта от реваскуларизация (включително байпас на коронарна артерия или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферна или друга некоронарна реваскуларизация с 30% ($p < 0.0001$) и 16% ($p = 0.006$) съответно. Simvastatin е намалил риска от инсулт с 25% ($p < 0.0001$), което се отдава на намаление на случаите с исхемичен инсулт с 30% ($p < 0.0001$). Освен това, в подгрупата на пациенти с диабет, simvastatin е намалил риска от развитие на макровакуларни усложнения, включително и периферна реваскуларизация (операция или ангиопластика), ампутацията на долните крайници или язви на краката с 21% ($p = 0.0293$). Делът на намаление на честотата на събитията е била подобна във всяка подгрупа от изследваните пациенти, включително тези без исхемична болест, но с заболяване на мозъчните или периферните артерии, мъже и жени, под или над 70-годишна възраст в началото на изпитването, наличие или отсъствие на хипертензия, и особено на тези с LDL холестерол под 3.0 mmol/l при включването в изследването.

В Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът от лечението със simvastatin върху общата смъртност е оценяван при 4444 пациенти с ИБС и общ холестерол в началото на изследването 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване пациенти със стенокардия или анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) са били лекувани с диета, стандартно лечение или simvastatin 20-40 mg дневно ($n = 2221$) или с плацебо ($n = 2223$) в продължение на средно 5.4 години. Simvastatin е намалил риска от смърт с 30% (намаление на абсолютния риск с 3.3%). Рискът от смърт от ИБС е бил намален с 42% (намаление на абсолютния риск с 3.5%). Simvastatin е намалил и риска от голямо коронарно събитие (смърт от ИБС плюс доказан в болнични условия безмълвен нефатален МИ) by 34 %. Освен това, simvastatin е намалил значимо риска от летални плюс нелетални мозъчно-съдови събития (инсулт и преходни исхемични пристъпи) с 28%. Няма статистически значима разлика между групите по отношение на некардиоваскуларната смъртност.

Първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Резорбция

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

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

Разпределение

Свързането на simvastatin и активният му метаболит е под 95%.

Елиминирание

Simvastatin е субстрат на CYP3A4 (виж раздели 4.3 и 4.5). Основните метаболити на simvastatin в човешката плазма са бета-хидрокси киселина и четири други активни метаболити. След перорално приложение на радиоактивен simvastatin на хора 13% от радиоактивността се екскретира с урината и 60% с фекалиите до 96 часа. Количеството, което се открива във фекалиите, представлява еквивалента на лекарствения продукт, екскретиран в жлъчката, както и нерезорбираното лекарство. След интравенозно инжектиране на бета-хидрокси киселина, времето на полуелиминирание е средно 1.9 часа. Средно само 0.3% от венозната доза се екскретира в урината като инхибитор.

5.3 Предклинични данни за безопасност

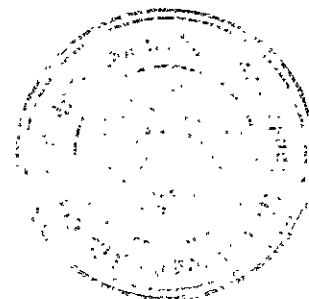
Според обичайните фармакодинамични изследвания върху животни, токсичността след многократно приложение, изследванията за генотоксичност и канцерогенност няма други рискове за пациента, различни от тези, които може да се очакват като се има предвид фармакологичния механизъм на действие. При максимално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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose Monohydrate
Pregelatinized Starch
Butylated Hydroxyanisole (E320)
Citric Acid anhydrous
Ascorbic acid (E300)
Maize Starch
Microcrystalline Cellulose (E460 (i))
Magnesium Stearate (E572)

Обвивка:



Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Propylene Glycol
Titanium Dioxide (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PE/PVDC/PE/PVC/A1
28 таблетки

Не всички размери на опаковката може да се пуснат на пазара.

6.6 Инструкции за употреба и работа с продукта

Виж т. 4.2

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

