



Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Симвастатин Генерикон 40 mg филмирани таблетки

Симвастатин

Simvastatin Genericon 40 mg film-coated tablets

Simvastatin

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 4617, 08.04.09

Одобрено: 31/10.02.09

2. Количествен и качествен състав

1 филмирана таблетка Симвастатин Генерикон 40 mg съдържа 40 mg симвастатин (*simvastatin*) като лекарствено вещество.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.б.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки за перорално приложение.

Симвастатин Генерикон 40 mg са бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна линия от едната страна и надпис "SVT" от другата.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Пациенти с висок риск за развитие на исхемична болест на сърцето (ИБС) или с доказана ИБС:

При пациенти с висок риск от развитие на ИБС (с или без хиперлипидемия), т.е. при пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друга мозъчносъдова болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС

При пациенти с диабет, за намаляване риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове (което включва: периферни реваскуларизационни процедури, ампутация на долни крайници или улкуси на краката).

При хиперхолестеролемични пациенти с ИБС, за забавяне напредването на коронарната атеросклероза, включително намаляване на развитието на нови лезии и нови тотални оклузии

Пациенти с хиперлипидемия:

В добавка към диетата за намаляване на повишените нива на общия холестерол (общ-С) и LDL - С, триглицеридите (TG) и аполипопротеин В (апо-В), и за увеличаване на високоплътния холестерол (HDL-С) при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включваща хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (Fredrickson Тип IIa) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (Fredrickson Тип IIb), когато повлияването от съответната диета или други нефармакологични средства е недостатъчно; понижава съотношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.

За лечение на пациенти с хипертриглицеридемия (Fredrickson Тип IV хиперлипидемия);

За лечение на пациенти с първична дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемия);

В добавка към диетата и други недietetични мерки за лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия за намаляване на повишените нива на общия - С, LDL-С, апо-В.

Деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В добавка към диетата за намаляване на нивата на общия - С, LDL-С, TG и апо-В, при младежи и девойки поне една година след първата им менструация на възраст от 10 до 17 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХФХ).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Преди началото на лечението пациентът трябва да бъде подложен на стандартна





Кратка характеристика на продукта

холестерол-понижаваща диета в продължение най-малко на 3 месеца. Тази диета трябва да продължи и по време на лечението със Симвастатин Генерикон. Филм таблетките се приемат с малко количество течност независимо от режима на хранене и биха могли да се разделят по делителната линия.

Пациенти с висок риск от развитие на ИБС или доказана ИБС

При пациенти с висок риск от развитие на ИБС (с или без хиперлипидемия), т.е. пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друга цереброваскуларна болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС, обичайната начална доза е 40 mg веднъж дневно вечер. Лечението може да започне едновременно с диета или упражнения.

Пациенти с хиперлипидемия (Които не са включени в по-горната рискова категория)

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета преди прилагането на лекарствения продукт и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лекарственото лечение.

Обичайната начална доза е 20 mg дневно, която се приема еднократно вечер. При пациенти, при които е необходимо голямо намаляване на LDL-холестерола (повече от 45%) може да се започне с доза 40 mg веднъж дневно вечер. Пациенти с лека до умерена хиперхолестеролемия могат да бъдат лекувани с начална доза от 10 mg Симвастатин Генерикон. При необходимост дозировката може да се коригира, както е посочено по-горе.

Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

На базата на резултати от контролирани клинични проучвания, препоръчаната доза simvastatin за пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно в 3 отделни дози (две дози по 20 mg, взимани през деня и вечерна доза от 40 mg). Simvastatin трябва да бъде използван в добавка към друго, намаляващо холестерола лечение (напр. LDL афереза) или ако такова лечение на съществува.

Придружаваща терапия

Симвастатин Генерикон е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини, като прилагането му трябва да става или 2 часа преди, или 4 часа след приемане на такива лекарствени продукти.

При пациенти, приемащи cyclosporine, danazol, gemfibrozil, други фибрати (освен fenofibrate) или niacin, (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози (≥ 1 g дневно) в комбинация със simvastatin, дозата на simvastatin не бива да превишава 10 mg дневно (Виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

Тъй като Симвастатин Генерикон не претърпява значима бъбречна екскреция, не е необходима корекция на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), прилагането на дози, надвишаващи 10 mg дневно трябва да бъде внимателно обмислено и ако се приеме, че е необходимо, да става с повишено внимание.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти на възраст над 65 години, приемали simvastatin по време на контролираните клинични проучвания, е установена сходна ефективност, изразена чрез понижаване на нивата на LDL-холестерола и общия холестерол с тази установена при общата популация. Не е установена повишена честота на нежеланите лекарствени реакции.





Кратка характеристика на продукта

Деца и подрастващи

Няма проучвания, потвърждаващи ефективността и безопасността на Симвастатин Генерикон при деца и по тази причина прилагането му не е препоръчително.

При подрастващи (от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно, приемана вечер. Препоръчителният дозов интервал е 10-40 mg дневно, като 40 mg е максималната препоръчителна дневна доза. Дозите трябва да бъдат индивидуално съобразени според целта на терапията.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото или някое от помощните вещества;
- Едновременно прилагане с mibefradil (калциев антагонист);
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази;
- Предшестваща миопатия;
- Бременност и кърмене (виж 4.6 Бременност и кърмене).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Миопатия/ Рабдомиолиза

Симвастатин, както и други инхибитори на ензима 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза (HMG-CoA редуктаза), може да причини миопатия, която се манифестира с мускулна болка, повишена мускулна чувствителност или слабост, свързана с повишаване на нивата на креатинкиназата (повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата). Миопатията понякога се проявява като рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност в следствие на миоглобинурия, в редки случаи с фатален изход. Рискът от миопатия се увеличава с повишаване активността на инхибиторите на HMG-CoA в плазмата.

Рискът от миопатия/ рабдомиолиза е дозозависим. При клинично проучване, при което пациентите са внимателно мониторирани и взаимодействия с други лекарства са изключени, случаите са приблизително 0,03 % при 20 mg, 0,08 % при 40 mg и 0,4 % при 80 mg simvastatin.

Измерване на креатинкиназата (СК)

Нивата на креатинкиназата не трябва да се измерват непосредствено след изморително физическо натоварване или в случай, че има друго обяснение за високите стойности на СК, тъй като в тези случаи ще е трудно да се интерпретират стойностите. Ако началните стойности на СК са значително повишени (повече от 5 пъти над горната допустима граница на нормата), нивата трябва да се измерят повторно след 5-7 дни за да потвърдят резултатите

Преди започване на лечение

Всички пациенти, които започват лечение със simvastatin или тези, чийто дозировка simvastatin се е увеличила, трябва да бъдат информирани за риска от настъпване на миопатия и да им се обърне внимание да съобщават в най-кратък срок за всяка появила се безпричинна мускулна болка, повишена мускулна чувствителност или слабост.

Повишено внимание е необходимо при пациенти със склонност към рабдомиолиза. С цел да се установят референтни изходни стойности, нивата на СК трябва да се измерват преди да се започне прием на simvastatin в следните случаи:

- пациенти в напреднала възраст (над 70 години)
- бъбречна недостатъчност





Кратка характеристика на продукта

- неконтролиран хипотирозидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- случаи на мускулни увреждания, след приложение на други статини и фибрати
- злоупотреба с алкохол

В подобни случаи преди да се премине към лечение е необходимо да се преценят потенциалните полза и риск. За такива пациенти е препоръчително клинично мониториране. Ако пациентът е развивал миопатия при предишно лечение с фибрат или статин, лечение с друго лекарство от същия клас трябва да се започва с голямо внимание. Ако нивата на СК са значително по-високи от изходните стойности (повече от 5 пъти над горната допустима граница на нормата), то лечение не трябва да се започва.

Общи мерки

Ако по време на лечението със статин се появят болка, слабост или спазми на мускулите, трябва да се пусне изследване на стойностите на СК. Ако се установи, че при липса на физическо натоварване стойностите са значително високи (повече от 5 пъти над горната допустима граница на нормата), то лечението следва да се прекрати. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват дискомфорт, то може да се премине към прекратяване на лечението, дори и когато нивата на СК са по-малко от 5 пъти над горната допустима граница на нормата. Ако има подозрение за миопатия по каквато и да е друга причина, лечението трябва да се преустанови.

Ако симптомите отшумят и нивата на СК се върнат към нормалните стойности, то може да бъде започнато повторно лечение със статин или с друг алтернативен статин в ниски дози и при постоянен контрол.

Лечението със simvastatin следва да се преустанови няколко дни преди извършването на планирана голяма хирургическа интервенция или след, ако се наложи такава по спешност.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, настъпила в резултат от лекарствени взаимодействия (вж. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза значително се повишава при едновременната употреба на simvastatin с мощни инхибитори на CYP3A4 (като itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, nefazodone), както и с gemfibrozil и ciclosporin (вж. т.4.2 Дозировка и начин на употреба).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза също се повишава и при едновременната употреба на други фибрати, липидопонижаващи дози niacin (≥ 1 g дневно), както и при едновременен прием на amiodarone и verapamil с високи дози simvastatin (вж. т.4.2 Дозировка и начин на употреба и т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Леко увеличен риск има и при едновременен прием на diltiazem с над 80 mg simvastatin.

Следователно, с оглед на това че са инхибитори на CYP3A4 изоензимната система, едновременната употреба на simvastatin с itraconazole, ketoconazole, HIV protease inhibitors, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone е противопоказна (вж. т. 4.3 Противопоказания и т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Ако лечението с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin е неизбежно, лечението със simvastatin следва да се преустанови до края на терапията. Също така, внимание е необходимо при комбинирано прилагане на simvastatin с други по-малко мощни инхибитори на CYP3A4 изоензимната система: ciclosporin, verapamil, diltiazem (вж. т.4.2 Дозировка и начин на употреба и т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).





Кратка характеристика на продукта

Едновременния прием на сок от грейпфрут и simvastatin трябва да се избягва.

Дневната доза на simvastatin не бива да превишава 10 mg при пациенти, които едновременно се лекуват и с ciclosporin и gemfibrozil или липидопонижаващи дози niacin (≥ 1 g дневно). Комбинирането на simvastatin с gemfibrozil трябва да се избягва, освен ако очакваната полза не превишава възможните рискове. Комбинирането на simvastatin 10 mg/ден с други фибрати (с изключение на fenofibrate), niacin или ciclosporin трябва да става след внимателна преценка на потенциалните рискове от тези комбинации (вж. т.4.2 Дозировка и начин на употреба и т 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Повишено внимание е необходимо при предписване на fenofibrate със simvastatin, тъй като и двата продукта притежават самостоятелен миопатен потенциал.

Комбинираната употреба на simvastatin в дози по-големи от 20 mg дневно с amiodarone или verapamil следва да се избягва, освен ако очакваната клинична полза не превишава възможният риск от миопатия (вж. т.4.2 Дозировка и начин на употреба и т 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Чернодробни ефекти

По време на клиничните проучвания постоянно повишение на серумните трансаминази (> 3 пъти горната допустима граница) се е наблюдавало при много малко пациенти, приемащи simvastatin. При прекъсване или спиране на лечението, нивата на трансаминазите бавно са възвръщали стойностите си от преди началото на терапията.

Препоръчително е изследване на чернодробната функция преди началото на терапията, както и при клинични показания за това след нейното започване. При пациенти, при които се налага повишение на дозата до 80 mg, такова изследване трябва да се проведе непосредствено преди корекцията, 3 месеца след нея и периодично (напр. на всеки 6 месеца) по време на първата година от лечението. Със специално внимание трябва да се подхожда при пациенти, при които нивата на серумните трансаминази са повишени. При тях се налага внимателно и по-често проследяване на резултатите. В случай, че стойностите на серумните трансаминази показват постоянна тенденция към повишаване (особено над 3 пъти горната допустима граница), приемът на simvastatin трябва да бъде прекратен.

Лекарственият продукт трябва да се прилага с внимание при пациенти, консумиращи значителни количества алкохол.

Както и при другите антихиперлипидемични лекарства, умерено повишение (по-малко от 3 пъти горната допустима граница) на нивата на серумните трансаминази са наблюдавани в началото на лечението със simvastatin. Тези резултати се наблюдават предимно в началото на терапията, най-често са преходни, не са съпроводени от симптоми и не налагат спиране на лечението.

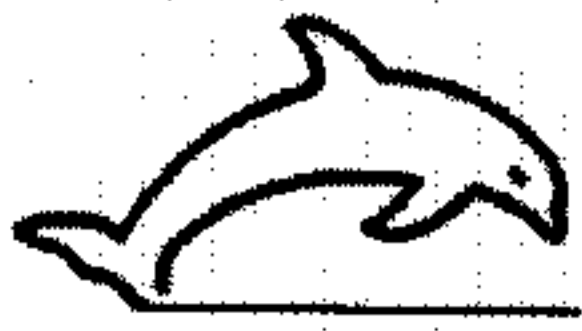
Интерстициална белодробна болест

Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест са наблюдавани при лечение с някои статини, особено при дълъг курс на лечение (вж. т. Нежелани лекарствени реакции). Симптомите могат да включват задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). При съмнение за развитие от пациента на интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да бъде прекратено.

Предупреждение за лактоза

Симвастатин Генерикон 40 mg филмирани таблетки съдържат 298 mg лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.





Кратка характеристика на продукта

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

CYP 3A4 взаимодействия

Едновременното прилагане на simvastatin с лекарствени продукти - мощни инхибитори на CYP 3A4 изоензимната система води до повишен риск от рабдомиолиза. Такива лекарствени продукти са cyclosporine, itraconazole, ketocozazole, други азолни деривати с антимикотична активност, макролидните антибиотици erythromycin и clarithromycin, антидепресантът nefazodone и калциевия антагонист mibefradil (виж. Раздел 4.3 Противопоказания и раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Взаимодействия с понижавачи липидите лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение

Рискът от миопатия се увеличава и от следните лекарствени продукти, които не са мощни инхибитори на CYP3A4, но могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение: gemfibrozil; други фибрати (освен fenofibrate; когато simvastatin и fenofibrate се прилагат заедно не е доказано, че рискът от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните им рискове); niacin (никотинова киселина повече от 1 g дневно).

Cyclosporine или danazole

Рискът от миопатия/ рабдомиолиза се увеличава при едновременен прием на cyclosporine или danazole, особено с високи дози simvastatin.

Amiodarone или Verapamil

Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на високи дози simvastatin с amiodarone или verapamil.

Diltiazem

Пациентите, които приемат едновременно diltiazem и simvastatin 80 mg имат леко увеличен риск от миопатия.

Орални антикоагуланти

По време на 2 клинични проучвания, едното от които е проведено върху здрави доброволци, а другото – върху пациенти с хиперхолестеролемия, прилагането на simvastatin в дози от 20-40 mg дневно, умерено потенцира действието на кумариновите антикоагуланти.

При пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се измери преди началото на терапията и да се проследява достатъчно често след това, за да се установи, че не настъпва значима промяна в стойностите му. След като се установят постоянни стойности на протромбиновото време, то би могло да се проследява на интервали, обичайно препоръчвани при пациенти на кумаринови антикоагуланти.

Propranolol

При здрави доброволци не е имало клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на simvastatin и propranolol.

Digoxin

Едновременното прилагане на simvastatin и digoxin при здрави доброволци води до леко повишаване (по-малко от 0,3 ng/ml) на плазмената концентрация в сравнение с





Кратка характеристика на продукта

едновременно прилагане на simvastatin и плацебо (измерването е проведено чрез digoxin радиоимунологичен тест).

Други взаимодействия

Сокът от грейпфрут съдържа 1 или повече компоненти, които инхибират CYP 3A4 изоензимната система и може да повиши плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от тази система. Ефектът на нормално количество сок от грейпфрут (250 ml дневно) е минимален и не е клинично значим. Прекомерната му употреба може да увеличи активността на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата чрез повишаване на плазмената концентрация на simvastatin и по тази причина трябва да се избягва (виж. Раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Друга придружаваща терапия

При едновременното прилагане на simvastatin и ACE инхибитори, бета блокери, диуретици, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти по време на клиничните проучвания няма данни за клинично значими неблагоприятни взаимодействия.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Симвастатин Генерикон е противопоказан по време а бременност (виж 4.3).

Simvastatin трябва да се прилага на пациентки в детеродна възраст, само ако се използват подходящи методи на контрацепция. Ако бременността настъпи по време на лечението, приемът на лекарствения продукт трябва да се прекрати незабавно и майката да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали simvastatin или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в майчиното мляко и поради потенциалния риск от тежки странични ефекти, жените, получаващи Симвастатин Генерикон не бива да кърмят.

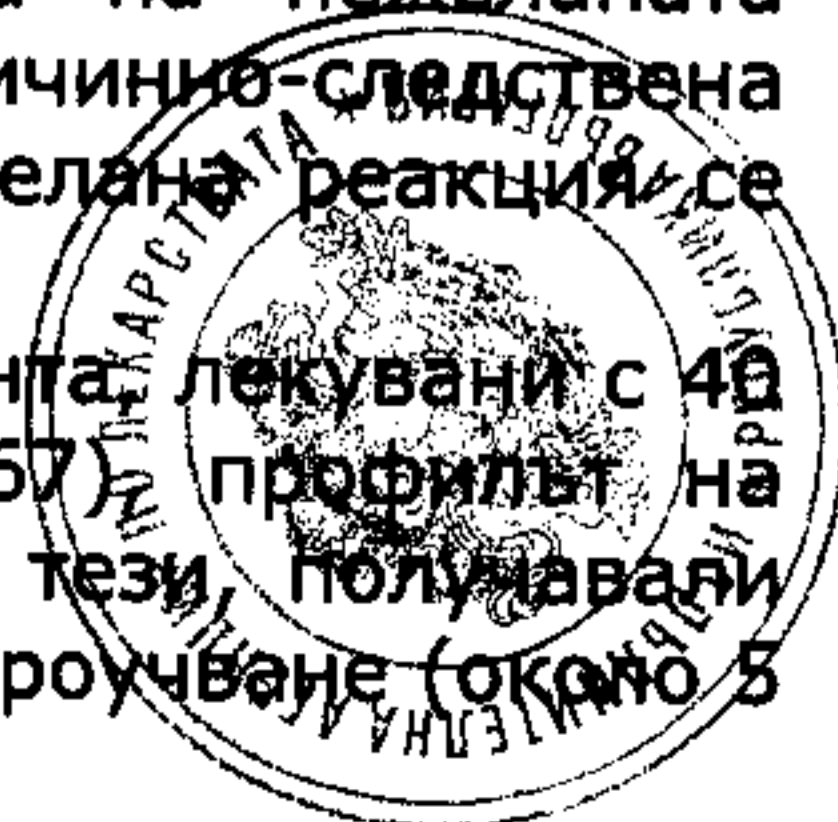
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма сведения, които да предполагат, че Симвастатин Генерикон се отразява върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на долуизброените нежеланите лекарствени реакции, които са установени по време на клинични проучвания и/или постмаркетингово приложение, са определени въз основа на оценка на честотата им по време на големи и продължителни плацебо-контролирани клинични проучвания, включително HPS (Heart Protection Study) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в които участват съответно 20 536 и 4 444 пациента (виж 5.1). По време на проучването HPS са отбелязвани само сериозни нежелани реакции, както и миалгия, повишени нива на серумните трансминази и СК. По време на проучването 4S са установени всички нежелани реакции, описани по-долу. В случай, че честотата на нежеланата лекарствена реакция и на спонтанните съобщения с установена причинно-следствена връзка е по-малка или подобна на тази при плацебо, тази нежелана реакция се категоризира като "рядка".

По време на проучването HPS (виж 5.1), включващо 20 536 пациента, лекувани с 40 mg simvastatin дневно (n = 10 269) или плацебо (n = 10 267), профилът на безопасност на пациентите, получаващи 40 mg simvastatin и на тези, получаващи плацебо, е сходен по време на продължителността на клиничното проучване (около 5 години).





Кратка характеристика на продукта

Честотата на прекъсване на терапията поради нежелани лекарствени реакции при двете групи също е сходна (4,8% при пациентите, получавали 40 mg simvastatin и 5,1% при пациентите, получавали плацебо). Честотата на миопатията при пациентите, получавали 40 mg simvastatin е 0,1%. Повишени нива на серумните трансаминази (> 3 пъти горната допустима граница, потвърдени при повторен анализ) се наблюдават при 0,21% (n = 21) от пациентите, получили 40 mg simvastatin и 0,09% (n = 9) от пациентите, получили плацебо.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя съгласно следната класификация:

Много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$, <1/10), сравнително редки ($\geq 1/1000$, <1/100), редки 1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000), включително и изолирани случаи.

Нарушения в кръвта и кръвотворните органи:

Рядко: анемия;

Нарушения в нервната система:

Рядко: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия;

Стомашно-чревни нарушения:

Рядко: констипация, коремна болка, газове, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит;

Чернодробни и жлъчни нарушения:

Рядко: Хепатит/ иктер;

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Рядко: обрив, пруритус, алопеция;

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Рядко: миопатия, рабдомиолиза (виж 4.4), миалгия, мускулни спазми;

Нарушения от общ характер:

Рядко: астения;

Съобщава се за редки случаи на синдром на свръхчувствителност с един или повече от следните симптоми: ангиоедем, lupus-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнеа и отпадналост.

Изследвания:

Рядко: повишаване нивата на серумните трансаминази (ALT, AST, γ -GT) (вж. т.4.4), алкалната фосфатаза и серумната СК (вж. т.4.4).

Следните нежелани реакции са наблюдавани при употребата на някои статини:

- Нарушения на съня, включващи безсъние и нощни кошмари
- Загуба на памет
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Извънредно редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителен курс на лечение (вж. т.4.4.)

4.9 Предозиране

Има съобщения за няколко случая на предозиране, като максималната приета доза е била 3,6 г. Всички пациенти са се възстановили без последствия. В такива случаи трябва да бъдат приложени общоприетите мерки.





Кратка характеристика на продукта

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата

АТС код: C10A A01

Структурно, Simvastatin представлява неактивен лактон. Приет перорално, той се хидролизира в черния дроб до съответната β -хидроксилна киселина, която е активна и инхибира HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3-метилглутарил CoA редуктаза).

Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, ранен и лимитиращ стадий в биосинтезата на холестерола.

Установено, че simvastatin понижава както нормалните, така и повишените концентрации на LDL холестерола. LDL холестеролът се формира от липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира предимно от LDL рецепторите с висок афинитет. Понижаването нивата на LDL от simvastatin би могло да включва, както понижаване на концентрацията на VLDL холестерола, така и индуциране на LDL-рецептора, което води до понижен синтез и засилен катаболизъм на LDL холестерола. Нивата на аполипопротеин В също се понижават значително при лечение със simvastatin. В допълнение, simvastatin умерено повишава нивата на HDL-холестерола и понижава нивата на триглицеридите. В резултат от тези промени, отношенията между общия и HDL-холестерола, и между LDL и HDL-холестерола са редуцирани.

Участието на LDL-C при атерогенезата е установено чрез клинични и патологични проучвания, както и чрез експериментални изследвания върху животни. Епидемиологичните изследвания са установили, че високият общ холестерол и апо В са рискови фактори за исхемична болест на сърцето, докато високият HDL-C и апо А-I са свързани с намален риск.

Исхемична болест на сърцето

В клиничното проучване **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**, ефектът върху общата смъртност на терапията със simvastatin е оценен при 4444 пациенти с ИБС с изходен общ С 212 – 309 mg/dL (5.5 – 8.0) mmol/L. При това мултицентрично, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, пациентите с ангина пекторис или прекаран миокарден инфаркт (МИ) са били третирани с диета или стандартни грижи и/или simvastatin 20-40 mg дневно (n=2221) или плацебо (n=2223) за период от 5,4 години. След приключване на изследването, лечението със simvastatin довело до средна редукция на общия холестерол, LDL-S и триглицеридите с 25%, 35% и съответно 10%, както и до средно увеличение на HDL-C с 8%. Simvastatin намалява риска от смърт с 30%, $p=0,0003$ (182 смъртни случая в simvastatin групата в сравнение с 256 смъртни случая в плацебо групата). Рискът от смъртност в резултат на CHD е намален с 42%, $p=0,00001$ (111 към 189). Simvastatin намалява и риска от появата на големи коронарни инциденти (CHD смъртност и клинично доказан нефатален миокарден инфаркт) с 34%, $p<0.00001$ (431 пациента към 622 пациента с един или повече инцидента). Рискът от наличието на клинично доказан нефатален миокарден инфаркт е намален с 37%. Simvastatin намалява риска от миокардни реваскуларизационни процедури (аорто-коронарен байпас или перкутанна транслуменна коронарна ангиопластика) с 37%, $p=0.00001$ (252 пациенти към 383 пациенти). Освен това simvastatin значително намалява риска от фаталните плюс нефаталните мозъчно-съдови инциденти (инсулт и преходно нарушение на мозъчното кръвообращение) с 28%, ($p=0,033$; 75 пациента срещу 102 пациента). Не е имало статистически значима разлика между групите при некардиоваскуларната смъртност. Simvastatin намалява риска от смъртност от значителни коронарни инциденти. Рискът от смърт при пациенти над 60 години е намален с 27% и при пациенти под 60 години с 37% ($p<0,01$ за двете възрастови групи). Тъй като е



Кратка характеристика на продукта

имало само 53 случая на смърт на жени, ефектът на simvastatin върху смъртността при жени не може да бъде адекватно оценен. Така или иначе simvastatin намалява риска от развитие на значителни коронарни инциденти с 34% ($p=0,012$, 60 жени към 90 жени с един или повече инцидента). При пациенти със захарен диабет, рискът от големи коронарни инциденти е намален с 55% $p=0,002$ (24 пациента срещу 44 пациента).

Повишен риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или съществуваща ИБС

По време на **HPS-проучването (Heart Protection Study)**, е проучен ефектът от терапията със simvastatin при 20 536 пациента (на възраст между 40 и 80 години), с или без хиперлипидемия и страдащи от сърдечно-съдово заболяване, друго оклузивно артериално нарушение или захарен диабет.

В това проучване, продължило 5 години, участват 10 269 пациента, приемащи simvastatin в дозировка 40 mg на ден и 10 267 пациента, получаващи плацебо. 6793 пациента (около 33%) имат нива на LDL-холестерола под 116 mg/dl; 5 063 пациента (25%) са с нива между 116 mg/dl и 135 mg/dl, а 8 680 пациента (42%) са с нива, повисоки от 135 mg/dl. Лечението с 40 mg дневно simvastatin значително понижава смъртността (1 328 [12,9%] при пациентите, получаващи simvastatin срещу 1 507 [14,7%] от пациентите, получаващи плацебо; $p = 0,0003$) поради понижаване с 18% на степента на смъртност в резултат от сърдечно заболяване (587 [5.7 %] срещу 707 [6.9 %]; $p = 0.0005$; абсолютната редукция на риска е 1,2%). Понижената смъртност в случаите без сърдечно-съдова етиология няма статистическо значение. Simvastatin понижава риска от големи съдови инциденти с 27% ($p<0.0001$). Simvastatin намалява нуждата от провеждане на ревакуларизационни процедури (включително артериален бай-пас или перкутанна, транслуменна коронарна ангиопластика), както и от периферни и други некоронарни ревакуларизационни процедури съответно с около 30% ($p <0.0001$) и 16% ($p=0.006$). Simvastatin понижава риска от инсулт с 25% ($p <0.0001$), като рискът от настъпване на исхемичен инсулт е по-нисък с 30 % ($p <0.0001$). В допълнение, при подгрупата пациенти, страдащи от диабет, simvastatin понижава риска от поява на макроваскуларни усложнения, вкл. Периферни ревакуларизационни процедури (хирургична интервенция или ангиопластика), ампутация на долен крайник или поява на улцерации с 21% ($p=0.0293$). Пропорционалното понижаване на честотата на тези събития е подобно при всички изследвани подгрупи, включително и тези без коронарно, но с цереброваскуларно заболяване или такова на периферните артерии, мъже и жени, възраст под или над 70 г. при включване в проучването, наличие или липса на хипертония, и особено тези, при които LDL-холестеролът е под 3.0 mmol/l при включването.

Ангиографски проучвания

По време на мултицентровото плацебо-контролирано "**Anti-Atheroma Study**" проучване (MAAS) на 381 пациенти със сърдечно-съдово заболяване, общ холестерол в рамките на 212-309 mg/dl (5.5-8.0 mmol/L) и средни стойности на LDL-холестерола – 4.4 mmol/l (170 mg/dl) се прилагат диета и simvastatin (20 mg/дневно, $n=193$) или диета и плацебо ($n=188$) в продължение на 4 години. Ефектът върху коронарната склероза е проучен чрез използване на количествена коронарна ангиография (в началото на проучването, на втората и на четвъртата година). Проследяваща ангиограма е била налице при 167 пациента (89%) от симвастатиновата група и при 178 (92%) от плацебо-групата. Установени са следните резултати при симвастатиновата група в сравнение с плацебо-групата: понижаване на общия холестерол с 22,7%; понижаване на LDL-холестерола с 31,4%; повишаване на HDL-холестерола с 9,1%. Simvastatin забавя прогресията на коронарната склероза (редукция на минималния и среден диаметър на лумена; процентно увеличение на



Кратка характеристика на продукта

стенозния диаметър). При пациентите от плацебо групата коронарните лезии са с влошени параметри в сравнение със simvastatin (по-голяма редукция на минималния и средния диаметър на лумена; по-голямо процентно увеличение на стенозния диаметър). При групата, получавала simvastatin се наблюдават по-малко нови лезии в сравнение с плацебо-групата (28 срещу 48 пациента), както и по-малко общи нови оклузии (8 срещу 18). По отношение на смъртността в резултат от инфаркт на миокарда не е установена значима разлика между двете групи.

Първична Хиперхолестеролемия и комбинирана Хиперлипидемия (Fredrickson Тип IIa и IIb)

Резултатите от проучвания, показващи дозо-зависимия отговор на simvastatin при пациенти с първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесен) хиперлипидемия са представени в таблица 1:

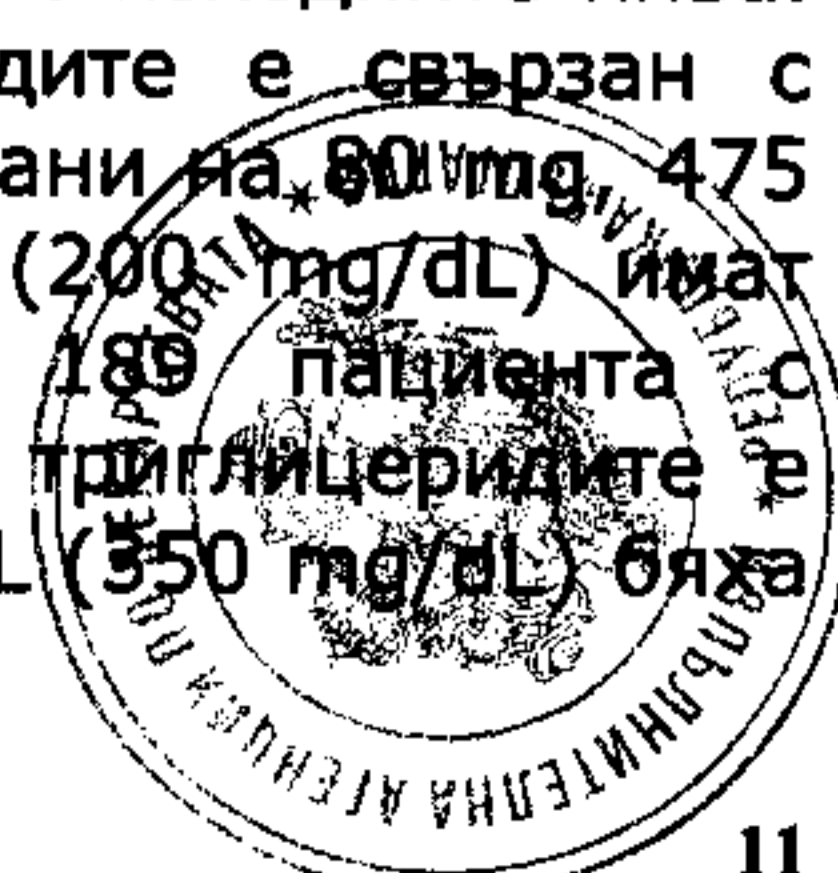
Таблица 1

Лечение	Брой	TOTA	LDL-S	HDL-C	TG*
Сравнително проучване с ниски дози Simvastatin					
5 mg**	109	-19	-26	10	-12
10 mg**	110	-23	-30	12	-15
Scandinavian Simvastatin Survival Study					
Placebo	2223	-1	-1	0	-2
Simvastatin 20 mg	2221	-28	-38	8	-19
Сравнително проучване с Високи дози Simvastatin					
40 mg**	433	-31	-41	9	-18
80 mg**	664	-36	-47	8	-24
Многоцентрово проучване върху комбинирана хиперлипидемия					
Placebo	125	1	2	3	-4
Simvastatin 40 mg**	123	-25	-29	13	-28
Simvastatin 80 mg**	124	-31	-36	16	-33

* Среден процент на промяна

** Вечер

В Сравнителното Проучване с Високи Дози една трета от пациентите, постигнали намаляване на LDL-холестерола с 53% или повече при доза 80 mg. Процентът на намаление на LDL-холестерола е напълно независим в сравнение с изходните нива. За разлика от него, процентът на намаление на триглицеридите е свързан с базалното ниво на триглицеридите. От 664 пациента, рандомизирани на 80 mg, 475 пациента с плазмени нива на триглицеридите $\leq 2,25$ mmol/L (200 mg/dL) имат средно понижение на триглицеридите с 21%, докато при 189 пациента с хипертриглицеридемия ($>2,25$ mmol/L) средното понижение на триглицеридите е 36%. При тези проучвания, пациентите с триглицериди > 4 mmol/L (350 mg/dL) бяха изключени.





Кратка характеристика на продукта

В Многоцентрово Проучване върху Комбинирана Хиперлипидемия, рандомизирано, 3 периодно, «crossover» проучване, 130 пациента с комбинирана хиперлипидемия (LDL-C > 130 mg/dL и TG; 300-700 mg/dL), бяха лекувани с плацебо, simvastatin 40 mg и 80 mg дневно за 6 седмици. Според дозозависимия принцип simvastatin 40 mg и 80 mg дневно намалиха средния LDL-C с 29% и 36% (плацебо 2%) и средните нива на TG с 28% и 33% (плацебо 4%) и увеличиха средния HDL-C с 13% и 16% (плацебо 3%) и аполипопротеин А-1 с 8% и 11% (плацебо 4%).

Хипертриглицеридемия (Fredrickson Тип IV хиперлипидемия)

Резултатите от анализа на подгрупата, включваща пациенти с Fredrickson Тип IV хиперлипидемия са представени в таблица 2. И двете проучвания са двойно-слепи и плацебо контролирани; едното е «crossover» проучване и включва плацебо или simvastatin 40 и 80 mg/дневно, а другото е паралелно проучване, сравняващо плацебо или simvastatin 20, 40 и 80 mg/дневно. Всяка група на лечение включва приблизително 30 пациента. Съответните базови стойности за Тип IV пациентите в двете проучвания са: общ-С = 279 (7,23) и 233 mg/dL (6,04 mmol/L); LDL-C = 120 (3,11) и 100 (2,59); HDL-C = 243 (6,29) и 198 (5,13).

Проучвания върху Тип IV Хиперлипидемия

Средния процент на промяна от изходните нива

Таблица 2

	<u>Общ-С</u>	<u>LDL-C</u>	<u>HDL-C</u>	<u>TG*</u>	<u>VLDL-C*</u>	<u>Не HDL-C</u>
<u>«Cross over» Проучване **</u>						
Плацебо	-2	1	3	-11	-9	-3
Simvastatin 40 mg/ дневно	-34	-34	13	-36	-46	-41
Simvastatin 80 mg/ дневно	-36	-34	14	-39	-54	-43
<u>Паралелно проучване**</u>						
Плацебо	0	3	3	-13	-10	-1
Simvastatin 20 mg/ дневно	-21	-23	9	-21	-33	-26
Simvastatin 40 mg/ дневно	-26	-25	9	-21	-35	-32
Simvastatin 80 mg/ дневно	-33	-35	11	-33	-44	-41

*среден процент на промяна

**приблизително 30 пациента във всяка група на лечение

Дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемия)

Таблица 3 представя резултатите от анализа на подгрупа от 7 пациента с Fredrickson Тип III хиперлипидемия (дисбеталипопротеинемия; апо-E2/2 и VLDL-C/TG > 0,25) от двойно сляпо, плацебо-контролирано, 3 фазово «crossover» проучване, включващо 130 пациента. В това проучване са установени следните средни изходни стойности: Общ-С=324 mg/dL (8,39 mmol/L), LDL-C (+IDL)=121 (3,13), HDL-C = 31 (0,80), TG=411 (4,67), VLDL-C (+IDL)=170 (4,40) и не HDL-C=291 (7,54).

6-седмичен понижаващ липидите ефект на simvastatin при Тип III хиперлипидемия

Средният процент на промяна на изходните нива





Кратка характеристика на продукта

	Общ-С	LDL-S*	HDL-S	TG	VLDL-C*	He-HDL-C
Плацебо	-8	-8*	-2	+4	-4*	-8
Simvastatin 40 mg/дневно	-50	-50*	+7	-41	-58*	-57
Simvastatin 80 mg/дневно	-52	-51*	+7	-38	-60*	-59

*включва IDL

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

При контролирано проучване върху 12 пациента от 15 до 39 годишна възраст с фамилна хомозиготна хиперхолестеролемиа, прилагането на 40 или 80 mg simvastatin дневно (разделени на 3 приема) водят до понижаване на стойността на LDL-холестерола съответно с 14% и 25%. При един пациент с липса на LDL-рецептори, стойността на LDL-холестерола е понижена с 41%.

Клинични проучвания при деца (от 10 до 17 годишна възраст)

В едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, 175 пациенти (99 младежи и 76 момичета с менструация) на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (ХеФХ), са били разпределени да получават simvastatin или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-C > 189 mg/dL.

Дозировката на simvastatin (веднъж дневно вечер) е била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици и 40 mg след това. В продължение на 24-те седмици 144 пациенти са предпочели да продължат терапията и са получавали 40 mg simvastatin или плацебо.

Simvastatin значително е намалил плазмените нива на общия-С, LDL-C, TG и апо-В. Резултатите от удължаване на приема до 48 седмици са били сравними с получените при основното проучване.

След 24 седмично лечение се е достигнало средно ниво на LDL-C 124,9 mg/dL (границы: 64,0 – 289,0 mg/dL) при групата, лекувана с плацебо.

Simvastatin е намалил средното ниво на общия-С с 26,5 % (плацебо: 1,6% увеличение от първоначалния), LDL-C с 36,8% (плацебо: 1,1% увеличение от първоначалния), средната стойност на TG с 7,9% (плацебо; 3,2%) и средните нива на апо-В с 32,4% (плацебо: 0,5%) и е увеличил средния HDL-C с 8,3% (плацебо: 3,6%).

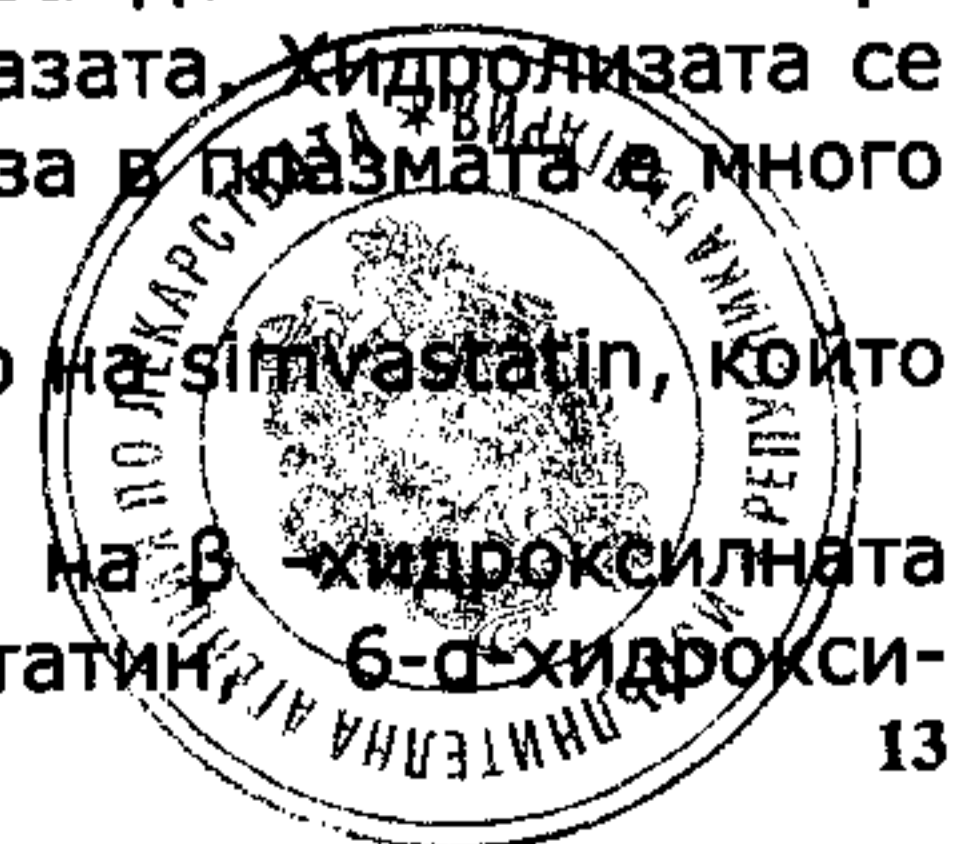
Безопасността и ефикасността на дози, надвишаващи 40 mg дневно не е проучена при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. В дългосрочен план ефективността от лечението със simvastatin в детска възраст за намаляване заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е била установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Simvastatin е неактивен лактон, който in vivo се хидролизира до съответната β -хидроксилна киселина – мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява основно в черния дроб, като степента на хидролиза в плазмата е много малка.

Цитохром P450 системата има основна роля в метаболизирането на simvastatin, който функционира основно като CYP3A4 субстрат.

Най-активният метаболит в човешката плазма е производното на β -хидроксилната киселина. Другите метаболити като 6- β -хидрокси-симвастатин, 6- α -хидрокси-





Кратка характеристика на продукта

симвастатин, 6-β-хидроксиметил-симвастатин, 6-α-карбокси-симвастатин или 6-екзометилен-симвастатин имат по-малък инхибиторен ефект.

След прилагане на ¹⁴C-маркиран simvastatin е установено, че в рамките на 96 часа 13% се отделят чрез урината, а 60% чрез фекалиите. Количеството, отделено чрез фекалиите е сумата от количествата на абсорбирания simvastatin, отделен през жлъчката, както и на неабсорбирания simvastatin. По-малко от 0,5% от количеството, отделено в урината е под формата на инхибитор на HMG-CoA.

Системната бионаличност на активната форма след перорална доза е под 5%. Максимална плазмена концентрация се достига 1,3-2,4 часа след прилагане на дозата. Елиминационният полуживот е около 2 часа. Проучвания върху пропорционалността на дозиране при дозировки от 5 до 120 mg simvastatin не показват сериозни отклонения от линейния AUC профил на инхибиторите с повишаване на дозата. Храната не влияе върху абсорбцията. Фармакокинетиката на единична и многократни дози simvastatin показва, че не настъпва кумулиране на лекарствения продукт след многократно дозиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични данни

Остра и хронична токсичност

Пероралната LD50 за simvastatin при мишки е около 3,8 g/kg, а при плъхове приблизително 5 g/kg.

Многократното прилагане на високи дози simvastatin при проучванията на хроничната и субхронична токсичност при различни животински видове води до токсични ефекти върху черния дроб, мускулите и очната леща, които се дължат основно на засиления фармакодинамичен ефект на simvastatin (инхибиране синтеза на мевалонова киселина или холестерол).

При животни се наблюдава още и миотоксичност, която се демонстрира in vitro при клетъчни култури.

Репродуктивна токсичност

Simvastatin не оказва влияние върху фертилитета и не предизвиква малформации при плъхове или зайци, но при прилагане на хидроксилната киселина се наблюдават скелетни малформации, които се дължат на биохимичните ефекти на инхибирането HMG-CoA редуктазата от метаболитите на simvastatin. В резултат от този тератогенен ефект, приложението на simvastatin при бременни е противопоказано.

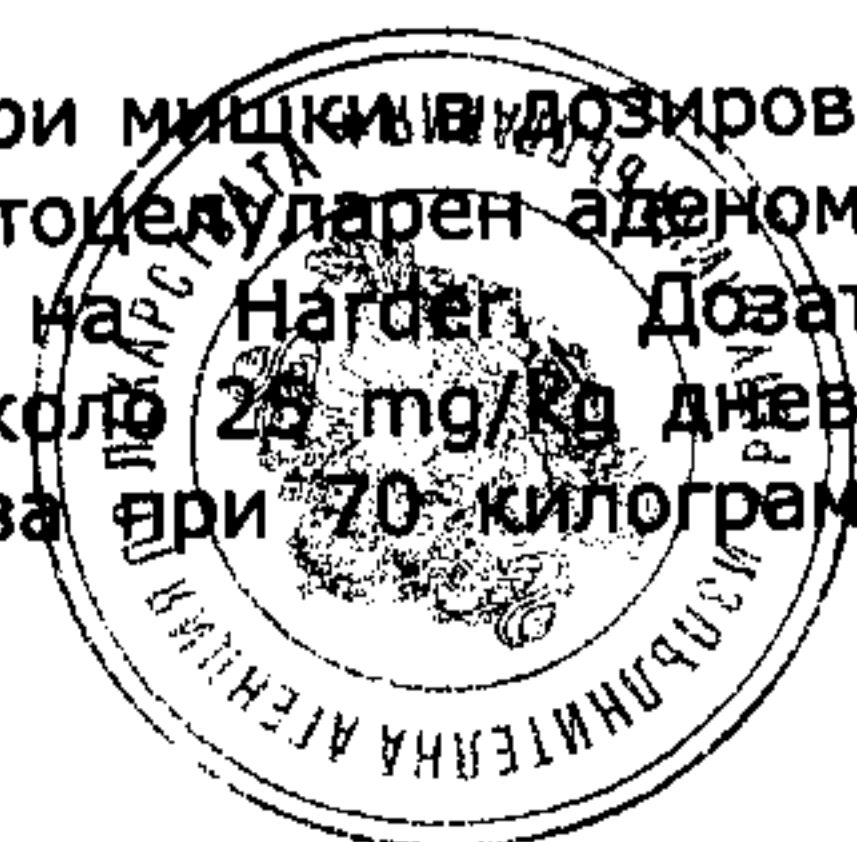
Simvastatin не влияе върху развитието, репродукцията и фертилитета при F1 поколението по време на пери и постнатални токсикологични проучвания при плъхове.

Мутагенност и карциногенност

При множество проучвания върху генотоксичността не е установен токсичен потенциал при in vitro и in vivo проучвания при максимални допустими дози.

Първоначални проучвания върху карциногенността са провеждани при мишки и плъхове в дозировки до 25 mg/kg дневно. Наблюдавано е значимо увеличение на случаите на фоликуларен аденом само при женски мишки в най-високата дозова група (25 mg/kg дневно). Появата на тези тумори се обяснява с повишен метаболизъм на тиреоидните хормони при женските животни.

При 73-седмично проучване на карциногенността, проведено при мишки в дозировки до 400 mg/kg дневно е установена повишена честота на хепатоцелуларен аденом и карцином, белодробен аденом и аденом на жлезата на Harder. Дозата, непредизвикваща ефект при проучванията върху мишки, е около 25 mg/kg дневно (приблизително 21 пъти максималната допустима дневна доза при 70-килограмов човек – 80 mg).





Кратка характеристика на продукта

По време на 106 седмично проучване на карциногенността при плъхове (с дозировки до 100 mg/kg дневно). Е установена повишена честота на хепатоцелуларен аденом и карцином, тиреоиден аденом и карцином (тези дозировки превишават 42 до 84 пъти максималната дневна доза, която се препоръчва при човека – 80 mg).

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества

Ядро на таблетката

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Бутилхидроксианизол
Магнезиев стеарат
Талк

Филмово покритие

Хидроксипропилцелулоза
Хипромелоза
Талк
Титаниев диоксид (E171)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Опаковка

PVC/PE/PVDC/ алуминиеви блистери
6 таблетки в блистер, 3 или 5 броя блистери в картонена кутия.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Препоръки при употреба

Няма такива

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Genericon Pharma GmbH
Hafnerstraße 211, 8054 Graz,
Австрия

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20060501/ 27.09.2006

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

27.09.2006

10. Дата на последната редакция на текста

Септември 2008 г.

