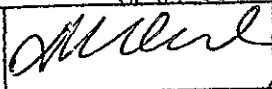


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SIMVSCARD® 10

SIMVSCARD® 20

SIMVSCARD® 40

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13042 - 13044 18.05.06 г.	
694/11.04.06	

1. Търговско име на лекарствения продукт

SIMVSCARD® 10

SIMVSCARD® 20

SIMVSCARD® 40

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

Simvacard 10: Simvastatin 10 mg в 1 филмирана таблетка

Simvacard 20: Simvastatin 20 mg в 1 филмирана таблетка

Simvacard 40: Simvastatin 40 mg в 1 филмирана таблетка

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Външен вид

Simvacard 10, : бели, овални, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни и маркировка "SVT 10" от едната страна.

Simvacard 20: бели, овални, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни и маркировка "SVT 20" от едната страна.

Simvacard 40: бели, овални, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни и маркировка "SVT 40" от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като добавка към диетата, когато отговорът на диетата и друго нефармакологично лечение (напр. упражнения, намаляване на теглото) е незадоволителен.



Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като добавка към диетата и друго понижаващо липидите лечение (напр. LDL афереза) или ако такова лечение е неприложимо.

СЪРДЕЧНОСЪДОВА ПРОФИЛАКТИКА

Намаляване на сърдечносъдовата смъртност и заболеваемост при пациенти с изявено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или захарен диабет, както с нормални, така и с повишени нива на холестерол, като добавка за коригиране на други рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (виж т. 5.1.).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката е в интервала 5 – 80 mg на ден, приемани веднъж дневно вечер. Адаптиране на дозировката, ако е необходимо, трябва да се прави на интервали от не по-малко от 4 седмици до максимална доза от 80 mg веднъж дневно вечер. Доза от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечносъдови усложнения.

ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лечението със Simvacard. Обичайната начална доза е 10–20 mg на ден, приемани еднократно вечер. При пациенти, при които е необходимо голямо намаляване на LDL-холестерола (повече от 45%) може да се започне с 20–40 mg веднъж дневно вечер. Коригиране на дозата, ако е необходимо, трябва да се извърши както е описано по-горе.

ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване препоръчваната доза за пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 40 mg Simvacard дневно, вечер или 80 mg/дневно на 3 отделни дози по 20 mg, 20 mg и 40 mg вечер. Необходимо е да се използва Simvacard като допълнително лечение към другите форми на холестерол-понижаваща терапия (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или в случаи, когато тези форми на терапия не са налице.

СЪРДЕЧНОСЪДОВА ПРОФИЛАКТИКА

При пациенти с висок риск от коронарно заболяване на сърцето (CHD с или без хиперлипидемия) обичайната доза Simvacard е 20 до 40 mg дневно като единична доза вечер. Лекарствената терапия може да бъде започната едновременно с диета и физически упражнения. Коригиране на дозата, ако е необходимо, може да се прави както е описано.

ПРИДРУЖАВАЩА ТЕРАПИЯ

Simvacard е ефективен при монотерапия или при комбинирано лечение заедно със секвестранти на жлъчни киселини. Simvacard трябва да се приема поне 2 часа преди или 4 часа след приема на секвестранти на жлъчни киселини.

При пациенти, приемащи циклоспорин, гемфиброзил, други фибрати (с изкл. на фенофибрат) или липид-понижаващи дози (> 1 g/дневно) ниацин едновременно със Simvacard, дозировката на Simvacard не трябва да превишава 10 mg дневно. При пациенти, приемащи едновременно със Simvacard амиодарон или верапамил, дозата на Simvacard не трябва да превишава 20 mg дневно.

ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Не е необходимо приспособяване на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като simvastatin в по-голямата си част не се излъчва чрез бъбреците.

Необходимо е да се преценят дозите над 10 mg/дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) и ако се налага дозите трябва да бъдат прилагани внимателно (виж 5.1. Фармакодинамични свойства).

ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

Не е необходимо адаптиране на дозировката.

ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДЕЦА И ЮНОШИ

Ефикасността и безопасността на лекарствения продукт при деца не са установени. Ето защо Simvacard не се препоръчва за употреба в педиатрията.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено продължително увеличаване на серумните трансминази;
- Бременност и кърмене (виж също 4.6. Бременност и кърмене).
- Едновременно приложение на потенциални СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (виж т. 4.5.).

4.4. Специални противопоказания и предпазни мерки при употреба МИОПАТИЯ/РАБДОМИОЛИЗА

Simvastatin подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата понякога предизвиква миопатия, която се проявява с мускулна болка, чувствителност или слабост, с нива на креатинкиназата (СК) повече от 10 пъти над горната граница на нормата (ГН).

Миопатията понякога приема формата на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, вследствие на миоглубинурия и много рядко е наблюдаван фатален изход. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA-редуктазно инхибиторна активност в плазмата.

Рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. Честотата, при клинични изследвания, при които пациентите са наблюдавани много внимателно и са изключени някои лекарствени продукти, които могат да повлияят, е приблизително 0.03% при 20 mg, 0.08% при 40 mg и 0.4% при 80 mg.

ИЗМЕРВАНЕ НА КРЕАТИН КИНАЗА

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при наличие на приемлива алтернатива предизвикваща повишаване на СК, тъй като това затруднява интерпретирането на резултатите. Ако стойностите на СК са значително повишени спрямо базовите (повече от 5 пъти горната граница на нормата /ГГН/) нивата трябва да бъдат измерени отново след 5 до 7 дни за потвърждаване на резултатите.

ПРЕДИ ЛЕЧЕНИЕТО

Всички пациенти, започващи лечение със simvastatin и тези, на които дозата се повишава, трябва да бъдат предупредени за риска от миопатия и за необходимостта да съобщават незабавно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.

Необходимо е внимание при пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. За да се установи референтна базова стойност, СК трябва да бъде измерена преди началото на лечението при следните случаи:

- пациенти в напреднала възраст (над 70 години)
- увредени бъбреци
- неконтролиран хипотиреоидизъм
- наследствени мускулни заболявания в персоналната или фамилна анамнеза
- предишна анамнеза за мускулна токсичност на статин или фибрати
- употреба на големи количества алкохол

при тези ситуации трябва да се прецени съотношението между риска от лечението и очакваната полза и се препоръчва клиничен мониторинг. Ако пациентът е имал в миналото мускулни нарушения, дължащи се на статин или фибрат, лечението с друг представител от този клас трябва да започне внимателно. Ако нивата на СК са значително повишени (повече от 5 пъти горната граница на нормата) лечението не трябва да започва.



ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

При поява на мускулна болка, слабост или крампи, докато пациентът проведе лечение със статин, нивата на СК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, при отсъствие на физическо натоварване, че тези нива са значително повишени (повече от 5 пъти ГГН, лечението трябва да бъде спряно. Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори ако нивата на СК са по-ниски от 5 пъти ГГН, трябва да се обсъди прекратяване на лечението. Ако по някаква друга причина се подозира миопатия, лечението трябва да се прекрати.

Ако симптомите отшумят и нивата на СК се възстановят до нормалните, възможно е да се обсъди повторно лечение с този или алтернативен статин, при най-ниска доза и непосредствено наблюдение.

Лечението със simvastatin трябва временно да бъде прекъснато няколко дни преди планирана голяма операция или вследствие на някакво тежко медицинско или хирургическо състояние.

МЕРКИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ МИОПАТИЯ ПРЕДИЗВИКАНА ОТ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ВИЖ СЪЩО Т. 4.5.)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза значително нараства при едновременно приложение на simvastatin с потенциални инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, нефазодон), както и гемфиброзил и циклоспорин (виж т. 4.2.).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза нараства също при едновременна употреба с други фибрати, липидопонижаващи дози (>1 g дневно) ниацин или едновременно приложение на амиодарон или верапамил с по-високи дози simvastatin (виж т.4.2. и 4.5). Слабо повишаване на риска съществува и когато дилтиазем се прилага едновременно с 80 mg simvastatin.

Следователно, относно СYP3A4 инхибиторите, употребата на simvastatin едновременно с итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (виж т. 4.3. и 4.5.). Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да се избигне, терапията със simvastatin трябва да се спре докато трае лечението с тези лекарствени продукти. Освен това, с внимание трябва да се прилагат комбинации на simvastatin с някои други по-малко силни СYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж т. 4.2. и 4.5.). Трябва да се избягва едновременния прием на simvastatin и сок от грейпфрут.



Дозата на simvastatin не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти приемащи едновременно циклоспорин, гемфиброзил или липидопонижаващи дози ниацин (> 1g/дневно). Едновременната употреба на simvastatin и гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако е вероятно ползата да надхвърли повишения риск от тази лекарствена комбинация. Ползата от едновременното приложение на simvastatin 10 mg дневно и други фибрати (с изключение на фенофибрат), ниацин или циклоспорин трябва внимателно да бъде преценена спряма възможния риск от тези комбинации (виж т. 4.2. и 4.5.).

Предписването на фенофибрат заедно със simvastatin трябва да се прави с повишено внимание, тъй като всеки един от тези продукти може да причини миопатия, когато се прилага самостоятелно.

Едновременното приложение на simvastatin в дози по-високи от 20 mg дневно и амиодарон или верапамил трябва да се избягва, освен ако е вероятно клиничната полза да надхвърли повишения риск от миопатия (виж т. 4.2. и 4.5.).

ЕФЕКТИ ВЪРХУ ЧЕРНИЯ ДРОБ

Изразено трайно увеличаване (стойности над 3 пъти повече от горната граница на нормата) на серумните трансаминази е наблюдавано при клинични проучвания на няколко възрастни пациенти, на които е прилаган simvastatin. По принцип нивата на трансаминазите при тези пациенти бавно се понижават до нивото от преди лечението, след прекъсване или прекратяване на терапията.

Препоръчва се да се проведат чернодробни тестове на всички пациенти още преди започване на лечението и след това когато е клинично показано. Необходимо е да се извърши допълнително изследване на пациентите, на които дозата е увеличена до 80 mg преди увеличаването и 3 месеца след увеличаването до 80 mg и след това периодично (напр. полугодишно) през първата година на лечението. Специално внимание трябва да се обръща на пациентите, на които нивата на серумните трансаминази са увеличени. Изследването при тези пациенти трябва да се повтори в началото и после да се извършва по-често. Ако нивата на трансаминазите се повишават, особено когато те се увеличават до ниво 3 пъти над нормалната горна граница, и запазват тази тенденция, лекарственият продукт трябва да се спре.

Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти, които употребяват големи количества алкохол. Средно по тежест увеличение на нивата на серумните трансаминази (по-малко от 3 пъти над горната граница на нормата) е съобщено след лечение със simvastatin, подобно на това при другите хиполипидемични средства. Тези промени са наблюдавани в началото, след започване на лечението със

simvastatin, като често са преходни, не се съпровождат с никакви симптоми и не е необходимо да се прекъсва лечението.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидопонижаващи лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия когато се прилагат самостоятелно

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, се повишава при едновременно приложение с фибрати и ниацин (никотинова киселина) (> 1 g дневно). Допълнително, съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, водещо до повишени плазмени нива на simvastatin (виж по-долу Фармакокинетични взаимодействия и т. 4.2. и 4.4.). Когато simvastatin и фенофибрат се прилагат заедно, не е доказано, че рискът от миопатия превишава сумата от индивидуалните им рискове. За други фибрати няма адекватни фармакокинетични данни и данни за безопасността.

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху simvastatin

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВКЛЮЧВАЩИ СУРЗА4

Simvastatin е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от миопатия и рабдомиолиза като повишават плазмената концентрация на инхибиторна активност на HMG-CoA редуктазата по време на лечението със simvastatin. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон. Едновременното приложение с итраконазол води до увеличаване на експозицията на симвастатин киселина (активният бета-хидроксикиселинен метаболит) повече от 10 пъти. Телитромицин предизвиква повишаване 11 пъти на експозицията на симвастатин киселина.

Ето защо комбинацията с итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да се избегне, терапията със simvastatin трябва да се спре докато трае лечението с тези лекарствени продукти. Освен това с внимание трябва да се прилагат комбинации на simvastatin с някои други по-малко силни СУРЗА4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж т. 4.2. и 4.4.).

ЦИКЛОСПОРИН

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на циклоспорин особено с по-високи дози simvastatin (виж т. 4.2. и 4.4.). Следователно, дозата на simvastatin не трябва да превишава 10 mg дневно при пациенти приемащи едновременно циклоспорин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, предполага се че, циклоспорин повишава AUC на симвастатин киселина, поради, в частност, инхибирането на CYP3A4.

ГЕМФИБРОЗИЛ

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатин киселина с 1,9 пъти, вероятно поради потискането на глюкуронизацията (виж т. 4.2. и 4.4.).

АМИОДАРОН и ВЕРАПАМИЛ

Съществува повишен риск от миопатия и рабдомиолиза при едновременно приложение на по-високи дози simvastatin с амиодарон или верапамил (виж т. 4.4.). миопатия е наблюдавана при 6% от пациентите приемащи 80 mg simvastatin и амиодарон, в провеждани в момента клинични проучвания.

Анализът на известните клинични изследвания показва приблизително 1% честота на появата на миопатия при пациенти, получаващи 40 mg или 80 mg simvastatin и верапамил. При фармакокинетично проучване, едновременното приложение с верапамил води до 2,3 пъти повишаване на експозицията на симвастатин киселина, вероятно, в частност, поради потискането на CYP3A4. Ето защо дозата на simvastatin не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно амиодарон и верапамил, освен ако е възможно клиничната полза да превиши повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

ДИЛТИАЗЕМ

Анализът на известните клинични изследвания показва 1% честота на появата на миопатия при пациенти, получаващи 80 mg simvastatin и дилтиазем. Рискът от миопатия при пациенти, приемащи 40 mg simvastatin едновременно с дилтиазем не е повишен (виж т. 4.4.). При фармакокинетично проучване, едновременното приложение с дилтиазем предизвиква повишаване на експозицията на симвастатин киселина 2,7 пъти, вероятно, поради потискането на CYP3A4. Ето защо дозата на simvastatin не трябва да превишава 40 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно дилтиазем, освен ако е възможно клиничната полза да превиши повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

СОК ОТ ГРЕЙПФРУТ

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (повече от 1 l дневно) на сок от грейпфрут и simvastatin води до 10кратно



повишаване на експозицията на симвастатин киселина. Приема на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и simvastatin вечер също води до повишаване 1,9 пъти. Ето защо приема на сок от грейпфрут по време на лечението със simvastatin трябва да се избягва.

ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ

Simvastatin в доза 20–40 mg дневно предизвиква леко увеличение на ефекта на кумариновите антикоагуланти при 2 клинични проучвания – едно при здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролемия: протромбиновото време изразено в INR единици (International Normalized Ratio) се повишава от изходното ниво 1,7 на 1,8 при проучването със здрави доброволци и от 2,6 на 3,4 при проучването с пациенти. При пациенти, използващи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на лечението със simvastatin и да се определя достатъчно често по време на ранната фаза на лечението, така че да не се появят значими промени в протромбиновото време. Веднага след като се установят стабилни нива на протромбиновото време става възможно този показател да се мониторира на интервали, препоръчвани обикновено на пациенти, използващи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на simvastatin е променена или лечението се прекъсне, е необходимо да се повтори същата процедура. При пациенти, които не са използвали антикоагуланти, лечението със simvastatin не се съпровожда от кървене или промени в протромбиновото време.

Влияние на simvastatin върху кинетиката на други лекарствени продукти

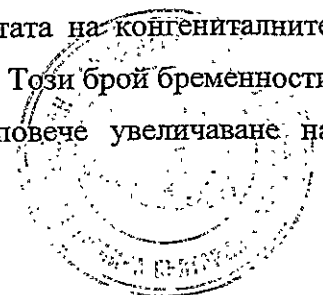
Simvastatin няма инхибиращ ефект върху цитохром P450 3A4. Следователно, не се очаква simvastatin да повлияе плазмените концентрации на субстанциите, метаболизиращи се чрез цитохром 450 3A4.

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 изследвания със simvastatin при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за конгенитални аномалии вследствие на втremаточно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Обаче, при анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместър на Simvacard или друг близък по структура HMG-CoA редуктазен инхибитор, честотата на конгениталните аномалии е сравнима с тази, наблюдавана при общата популация. Този брой бременности е статистически достатъчен да се изключи 2,5 пъти или повече увеличаване на конгениталните аномалии над базисната честота.



Въпреки че няма доказателство, че честотата на конгинеталните аномалии при новородени от пациенти, приемащи Simvacard или друг близък по структура HMG-CoA редуктазен инхибитор е различна от тази наблюдавана при общата популация, лечението със Simvacard по време на бременността може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсване на лечението, с липидопонижаващи лекарствени продукти, по време на бременност, не следва да има голям ефект върху резултата от продължителното лечение на първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини Simvacard не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със Simvacard трябва да се прекъсне по време на бременността или докато не се установи, че жената не е бременна (виж т. 4.3.).

КЪРМЕНЕ

Не е известно дали simvastatin или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много от лекарствените продукти се излъчват в кърмата и поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените, използващи simvastatin, не трябва да кърмят децата си (виж 4.3. Противопоказания).

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Simvacard няма влияние или то е незначително върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче, при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че при пост-маркетингови проучвания в редки случаи е докладвано замайване.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на следните нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на клинични проучвания и/или пост-маркетингови изследвания е определена въз основа на оценката на тяхното разпространение при обширни, продължителни, плацебо-контролирани клинични изследвания, включително HPS (Heart Protection Study) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) със съответно 20 536 и 4 444 пациенти (виж т. 5.1.). По време на HPS само сериозните нежелани събития са документирани, като миалгия, повишаване на серумните трансминази и СК. По време на 4S са документирани всички нежелани събития, представени по-долу. При тези изследвания, ако честотата на разпространение при simvastatin е била по-малка или подобна на тази при плацебо и е имало подобна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани събития са определени като „редки“.



При HPS (виж т. 5.1.), включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg/дневно simvastatin (n=10 269) или плацебо (n=10 267), профилът на безопасност е сравним между пациентите, лекувани със simvastatin и пациентите, получавали плацебо средно повече от 5 години по време на изследването. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е сравнима (4,8% при пациентите, получавали simvastatin, сравнени с 5,1% при пациентите, получавали плацебо). Честотата на миопатия е < 0,1% при пациентите, третирани с 40 mg simvastatin. Повишаване на трансаминазите (>3 пъти над горната граница на нормата) е наблюдавано при 0,21% (n=21) от пациентите, получавали 40 mg simvastatin, сравнено с 0,09% (n=9) от пациентите, получавали плацебо.

В зависимост от честотата нежеланите събития са класифицирани както следва: много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1000, < 1/100), редки (> 1/10000, < 1/1000), много редки (< 1/10000), включващи и изолирани случаи.

Кръв и лимфатична система

Редки: анемия

Нервна система

Редки: главоболие, парестезия, заваяност, периферна невропатия

Храносмилателна система

Редки: констипация, коремна болка, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Черен дроб и жлъчка

Редки: хепатит/жълтеница

Кожа и подкожни тъкани

Редки: обрив, пруритус, алопеция

Скелетна мускулатура, съединителна тъкан и кости

Редки: миопатия, рабдомиолиза (виж т. 4.4.), миалгия, мускулни крампи

Общи и в мястото на приложение

Редки: астения

Рядко е докладван изразен синдром на свръхчувствителност, който включва някои от следните симптоми: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, температура, зачервяване, диспнея и отпадналост.



Лабораторни изследвания

Редки: повишаване на серумните трансминази (аланин аминотрансфераза, аспаргат аминотрансфераза, γ -глутамил транспептидаза) (виж т. 4.4. Ефекти върху черния дроб), повишаване на алкалната фосфатаза; повишаване на нивата на серумната СК (виж т.4.4.).

4.9. Предозиране

Има съобщения за няколко случая на предозиране до момента; максималната доза приета от пациентите е 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране. В такъв случай трябва да приложи симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата

АТС код: C10AA01

Механизъм на действие

След перорално приложение, simvasatain, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до активна бета-хидрокси киселина, която е мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси-3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира конвертирането на HMG-CoA в мевалонат, ранен и скоростоопределящ етап в биосинтеза на холестерол.

Доказано е, че Simvacard намалява както нормалната, така и повишената концентрация на LDL-C. LDL се формира от протеини с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира, предимно, от LDL рецептор с висок афинитет. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на Simvacard може да включва както намаляване на концентрацията на VLDL-холестерола (VLDL-C), така и индукция на LDL –рецептора, водеща до намалено формиране и засилен катоболизъм на LDL-C. По време на лечението със Simvacard значително се понижава и аполипопротеин В. Освен това, Simvacard умерено повишава HDL-C и понижава плазмените TG. В резултата от този промени се редуцират съотношенията общ- към HDL-C и LDL към HDL-C.

Висок риск от Коронарна Болест на Сърцето (CHD) или доказана CHD

В проучването HPS ефектът от лечението със Simvacard е оценен при 20 536 пациенти (възраст 40-80 години), с или без хиперлипидемия и с коронарна болест на

сърцето, други оклузивни артериални заболявания или захарен диабет. При това проучване 10 269 пациенти са получавали simvastatin 40 mg дневно и 10 267 пациенти са получавали плацебо за период средно от 5 години. Изходните нива на LDL-C са били: под 116 mg/dl (3,0 mmol/l) при 6 793 пациента (33%; между 116 mg/dl (3,0 mmol/l) и 135 mg/dl (3,5 mmol/l) при 5 063 пациента (25%); и по-високи от 135 mg/dl (3,5 mmol/l) при 8 680 пациента (42%).

Лечението със simvastatin 40 mg дневно значително намалява общата смъртност (1328 [12,9%] при пациентите, получавали simvastatin спрямо 1507 [14,7%] при пациентите, получавали плацебо; $p=0.0003$), поради намаляване с 18% на смъртността от коронарни заболявания (587 [5,7%] спрямо 707 [6,9%]; $p=0.0005$; понижаване на абсолютния риск с 1,2%). Намаляването на смъртността поради несъдови заболявания не е статистически значимо. Simvastatin намалява също и риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател, включващ нефатален инфаркт на миокарда или CHD смърт) с 27% ($p<0,0001$). Simvastatin намалява необходимостта от коронарни реваascularизационни процедури (включително трансплантация на коронарен артериален байпас и перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферни и други некоронарни реваascularизационни процедури с 30% ($p<0,0001$) и 16% ($p=0,006$), съответно. Simvastatin е намалил риска от мозъчен инсулт с 25% ($p<0,0001$), дължащо се на 30% намаляване на исхемичния инсулт ($p<0,0001$). Освен това, в подгрупата на пациентите със захарен диабет, simvastatin намалява риска от развитие на усложнения от страна на големите съдове, включително периферни реваascularизационни процедури (операция или ангиопластика), ампутации на долни крайници или улкуси на краката с 21% ($p=0,0293$). Пропорционалното понижаване на честотата на събитията е подобно при всяка от проучваните подгрупи пациенти, включително тези без коронарно заболяване, но с мозъчносъдово или периферно артериално заболяване, жени и мъже, тези на възраст под или над 70 години при започване на проучването, наличие или отсъвие на хипертония и особено тези с LDL холестерол под 3,0 mmol/l при започване на изследването.

При проучването 4S ефектът от терапията със simvastatin върху общата смъртност е оценяван при 4444 пациенти с CHD и изходни нива на холестерол 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). При това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване пациентите с ангина или прекаран инфаркт на миокарда (МИ) са подложени на диета, стандартни грижи и или simvastatin 20-40 mg дневно ($n=2221$) или плацебо ($n=2223$) за период средно 5,4 години.



Simvastatin намалява риска от смърт с 30% (намаляване на абсолютния риск с 3,3%). Рискът от CHD смърт е намален с 42% (намаляване на абсолютния риск с 3,5%). Simvastatin също така намалява риска от появата на големи коронарни събития (CHD смърт плюс клинично доказан и обикновен нефатален МИ) с 34%. Освен това, simvastatin значително намалява риска от фатални и нефатални мозъчносъдови събития (инсулт и преходни исхемични пристъпи) с 28%. Няма статистически значими разлики между групите по отношение на не-кардиоваскуларната смъртност.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

При изследвания, сравняващи ефикасността и безопасността на simvastatin 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното понижаване на LDL-C е 30, 38, 41 и 47%, съответно. При изследване на пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия, приемащи 40 mg и 80 mg simvastatin, средното намаление на триглицеридите е съответно 28 и 33 % (плацебо: 2%) и средното повишаване на HDL-C е съответно 13 и 16% (плацебо: 3%).

5.2. Фармакокинетични свойства

Simvastatin е неактивен лактон, който *in vivo* се хидролизира лесно до съответната бета-хидроксикиселина, ефективен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата протича главно в черния дроб; скоростта на хидролизата в човешката плазма е много ниска.

Абсорбция

При хора simvastatin се абсорбира добре и преминава екстензивна първоначална екстракция в черния дроб. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е основното място на действие на активната форма. Наличността на бета-хидрокси киселината в системното кръвообращение след перорален прием на simvastatin е по-малко то 5% от приетата доза. Максимална плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приложението на simvastatin. Едновременният прием на храна не влияе на абсорбцията.

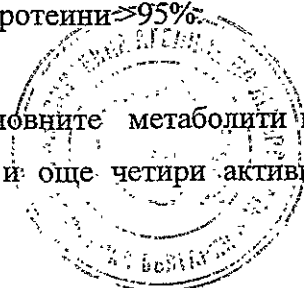
Фармакокинетичните свойства на единична и многократни дози simvastatin показва, че няма кумулиране на лекарствения продукт след многократно дозиране.

Разпределение

Simvastatin и неговите метаболити се свързват с плазмените протеини >95%

Елиминиране

Simvastatin е субстрат на CYP3A4 (виж т. 4.3. и 4.5.). Основните метаболити на simvastatin в човешката плазма са бета-хидрокси киселината и още четири активни



метаболита. След перорална доза на радиоактивно белязан simvastatin при хора за 96 часа 13% от радиоактивността се отделя с урината и 60% във фекалиите. Количеството, възстановено във фекалиите представлява еквивалентите на лекарствения продукт отделени в жлъчката както и неабсорбирания продукт. След интравенозна инжекция на метаболита бета-хидроксикиселина неговия полуживот е средно 1,9 часа. Средно само 0,3% от i.v. дозата се екскретира в урината като инхибитори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Основавайки се на конвенционални изследвания при животни относно фармакодинамика, токсичност след многократно дозиране, генотоксичност и канцерогенност, няма други риксове за пациентите, поради фармакологичния механизъм, които могат да се очакват. Simvastatin, прилаган в максимално поносимите дози както при плъхове, така и при зайци не предизвиква фетални малформации и не влияе на фертилитета, репродуктивността или неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Simvacard 10, 20, 40: Microcrystalline cellulose, lactose, pre-gelatinized cornstarch, butylhydroxyanisol, magnesium stearate, talc, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, titanium dioxide.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Simvacard 10: 2 години.

Simvacard 20: 2 години.

Simvacard 40: 2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C в оригиналната вътрешна опаковка.

6.5. Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/Al блистери, листовка за пациента и картонена кутия.



Съдържание на 1 опаковка:

Simvacard 10: 28 обвити таблетки

Simvacard 20: 28 или 84 обвити таблетки.

Simvacard 40: 28 или 84 обвити таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva a.s., Prague, Czech Republic

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

Simvacard 10: 20050321

Simvacard 20: 20050322

Simvacard 40: 20050323

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБАНА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

Simvacard 10: 01.06.2005 г.

Simvacard 20: 01.06.2005 г.

Simvacard 40: 01.06.2005 г.

Дата на последната редакция на текста:

050206