



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Vabadin™ 10

Вабадин™ 10

Vabadin™ 20

Вабадин™ 20

Vabadin™ 40

Вабадин™ 40



1. Търговско име на лекарствения продукт

Vabadin™ 10

Вабадин™ 10

Vabadin™ 20

Вабадин™ 20

Vabadin™ 40

Вабадин™ 40

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14347/04.10.06	
703/19.09.06	МОН

2. Количествен и качествен състав

Vabadin™ 10

Всяка таблетка съдържа 10 mg simvastatin.

Vabadin™ 20

Всяка таблетка съдържа 20 mg simvastatin.

Vabadin™ 40

Всяка таблетка съдържа 40 mg simvastatin.

За помощните вещества вж. т. 6.1

3. Лекарствена форма

Vabadin™ 10 mg

С прасковен цвят, овални, биконвексни филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна.

Vabadin™ 20

Жълто-кафеникави, овални, биконвексни филмирани таблетки.

Vabadin™ 40

Керемидено-червеникави, овални, биконвексни филмирани таблетки.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диета, когато отговорът към диета или друго нефармакологично лечение (напр. физически упражнения, намаление на теглото) не е достатъчен.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диета и липидо-понижаващо лечение (напр. LDL-афереза) или ако тези терапии не са подходящи.

Сърдечно-съдова профилактика

Намаление на сърдечно-съдовата смъртност и болестност при пациенти с манифестно атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнение към коригирането на други рискови фактори или друго кардиопротективно лечение (вж. т. 5.1).



4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозовият диапазон е 5-80 mg/ден, приема се перорално като еднократна доза вечер. Ако е необходима корекция на дозата, това трябва да се прави на интервали не по-малки от 4 седмици, до максимално 80 mg/ден, приемани като еднократна доза вечер. Доза от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да спазва стандартна холестерол-понижаваща диета и диетата трябва да продължи по време на лечението с Vabadin™. Обичайната начална доза е 10-20 mg/ден, приемани като еднократна доза вечер. При пациенти, при които е необходимо силно намаление на LDL-холестерола (повече от 45 %), може да се започне с 20-40 mg/ден, приемани като еднократна доза вечер. Ако е необходимо, дозата се коригира по гореспоменатия начин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване, препоръчителната доза е Vabadin™ 40 mg/ден вечер или 80 mg/ден, разделени на 3 приема от 20 mg, 20 mg и вечерна доза от 40 mg. При тези пациенти Vabadin™ трябва да се използва като допълнение към други липидо-понижаващи терапии (напр. LDL-афереза) или ако тези терапии не са налични.

Сърдечно-съдова профилактика

Обичайната доза Vabadin™ е 20 до 40 mg/ден, приемани като еднократна доза вечер при пациенти с висок риск от коронарна болест на сърцето (КБС, с или без хиперлипидемия). Терапия с лекарства може да се започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако е необходимо, дозата се коригира по гореспоменатия начин.

Придружавашо лечение

Vabadin™ е ефективен, приложен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини. Трябва да се прилага > 2 часа преди или > 4 часа след приложението на секвестрантите на жлъчните киселини.

При пациенти, които едновременно с Vabadin™ приемат циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати (освен фенофибрат) или липидо-понижаващи дози ниацин (≥ 1 g/ден), дозата Vabadin™ не трябва да надвишава 10 mg/ден. При пациенти, които едновременно с Vabadin™ приемат амиодарон или верапамил, дозата Vabadin™ не трябва да надвишава 20 mg/ден (вж т. 4.4 и 4.5.)

Дозировка при бъбречна недостатъчност

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност не се налага промяна в дозата.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), дози над 10 mg/ден трябва внимателно да се обмислят и ако наистина се налага да се прилагат с внимание.

Употреба в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Употреба у деца и юноши

Ефикасността и безопасността на употребата у деца и юноши не е установена. Ето защо Vabadin™ не се препоръчва за приложение в педиатрията.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към simvastatin или към някое от помощните вещества;
- активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази;
- бременност или кърмене (вж. т. 4.6);
- пидружаващо приложение на мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Simvastatin, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога води до миопатия, която се проявява с мускулна болка, чувствителност или слабост с креатинкиназа (СК) 10 пъти над горната граница на нормата. Миопатията понякога се проявява като рабдомиолиза с или без вторична остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия и много рядко с фатален изход. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата.

Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. В база данни на клинично проучване, при което 41 050 пациенти са лекувани с Vabadin™, като 24 747 (около 60 %) са лекувани поне 4 години, честотата на миопатията е приблизително 0.02 %, 0.08 % и 0.53 % съответно при 20, 40 и 80 mg/ден. В тези проучвания пациентите се проследяват внимателно и се изключват някои лекарствени продукти, с които има взаимодействия.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след интензивни физически упражнения или при наличие на друга вероятна причина за увеличение на СК, което прави трудно тълкуването на резултатите. Ако нивата на СК са значително повишени в началото (> 5 пъти над горната граница на нормата), нивата трябва да се измерят повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

Преди лечението

Всички пациенти, които започват лечение със simvastatin, или при които се увеличава дозата simvastatin, трябва да се предупредят за риска от миопатия и незабавно да информират за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.

Необходимо е внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. За да се получи референтна базова стойност, нивата на СК трябва да се измерят преди началото на лечението в следните случаи:

- напреднала възраст (> 70 години);
- бъбречно увреждане;
- неконтролиран хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения;
- анамнеза за предшестваща мускулна токсичност от статин или фибрат;
- злоупотреба с алкохол.

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени съобразно възможната полза и се препоръчва клинично проследяване. Ако при пациента е имало мускулно



нарушение при приложение на фибрат или статин в миналото, лечение с друго лекарство от този клас трябва да се започне с внимание. Ако нивата на СК са значително повишени в началото (> 5 пъти горната граница на нормата), лечение не трябва да се започва.

По време на лечението

Ако по време на лечението със статин се проявят мускулна болка, слабост или крампи, трябва да се измерят нивата СК. Ако при липса на интензивни физически упражнения нивата са сигнификантно повишени (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови. Ако мускулните симптоми са тежки и водят до ежедневен дискомфорт, дори и ако нивата на СК са < 5 пъти горната граница на нормата, може да се има предвид преустановяване на лечението. Ако има съмнение за миопатия по каквато и да е друга причина, лечението трябва да се преустанови.

Ако симптомите отшумят и нивата на СК се нормализират, тогава може да се има предвид повторното приложение на статина или приложение на друг статин в най-ниската доза при строго клинично проследяване.

Лечението със simvastatin трябва временно да се преустанови няколко дни преди планирана голяма хирургична интервенция или ако предстои каквато и да е важна медицинска или хирургична процедура.

Мерки за намаление на риска от миопатия, причинена от взаимодействия с лекарствени продукти (вж. също т. 4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза значително се увеличава при едновременното приложение на simvastatin и мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (вж. т. 4.2).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза също се увеличава при едновременно приложение с други фибрати, липидопонижаващи дози ниацин (≥ 1 g/ден) или при едновременното приложение на амиодарон или верапамил с високи дози simvastatin (вж. т. 4.2 и 4.5). Също така е налице леко увеличение на риска при приложение на дилтиазем със simvastatin 80 mg.

Следователно, по отношение инхибиторите на СYP3A4, е противопоказано едновременното приложение на simvastatin с итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон (вж. т. 4.3 и 4.5). Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е наложително, по време на терапевтичния курс трябва да се преустанови приложението на simvastatin. Освен това е необходимо внимание при комбинирането на simvastatin с определени други, по-малко мощни СYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. т. 4.2 и 4.5). Трябва да се избягва едновременното приложение на сок от грейпфрут и simvastatin.

При пациенти, приемащи едновременно циклоспорин, даназол, гемфиброзил или липидо-понижаващи дози ниацин (≥ 1 g/ден), дозата simvastatin не трябва да надвишава 10 mg дневно. Едновременното лечение със simvastatin и гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако ползите не са по-големи от по-високия риск при тази лекарствена комбинация. Ползите от едновременното приложение simvastatin 10 mg дневно с други фибрати (освен фенофибат), ниацин, циклоспорин или даназол, трябва



внимателно да се преценят спрямо потенциалните рискове от тези комбинации (вж. т. 4.2 и 4.5.)

Необходимо е внимание при назначаване на фенофибрат със simvastatin, тъй като всеки един от продуктите, приложен самостоятелно, може да доведе до миопатия.

Едновременното приложение на simvastatin в дози над 20 mg дневно с амиодарон или верапамил трябва да се избягва, освен ако клиничните ползи не са големи от повишения риск от миопатия (вж. т.4.2 и 4.5).

Чернодробни ефекти

В клинични проучвания, при няколко възрастни пациента, лекувани със simvastatin, се наблюдава персистиращо увеличение (> 3 пъти горната граница на нормата) на серумните трансминази. При преустановяване на приложението на simvastatin при тези пациенти, стойностите на трансминазите бавно намаляват до нивата преди лечението.

Препоръчва се чернодробните функционални проби да се изследват преди началото на лечението и след това при клинични показания. При пациенти, при които дозата се титрира до 80 mg, трябва да се направи допълнителен тест преди това увеличение, 3 месеца след титрирането и периодично след това (напр. на 6 месеца) през първата година от лечението. Необходимо е специално внимание при пациенти, при които се увеличават серумните трансминази. При тези пациенти изследванията трябва незабавно да се повторят и след това да се извършват по-често. Ако нивата на трансминазите започнат да нарастват, особено ако се повишат до > 3 пъти горната граница на нормата и персistirат, приложението на simvastatin трябва да се преустанови.

Лекарственият продукт трябва да се прилага с внимание при пациенти, които приемат големи количества алкохол.

Подобно на други липидо-понижаващи средства, след лечение със simvastatin се съобщава за умерено повишение на серумните трансминази (< 3 пъти горната граница на нормата). Тези промени се проявяват скоро след започване на лечението със simvastatin, често са преходни, не са съпроводени от никакви симптоми и не се изисква преустановяване на лечението.

Помощно вещество

Пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към галактоза, лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидо-понижаващи лекарствени продукти, които, приложени самостоятелно, водят до миопатия

Рискът от миопатия, включително и рабдомиолиза, се повишава при едновременното приложение с фибрати и ниацин (никотинова киселина) (≥ 1 g/дневно). Освен това е налице и фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишени плазмени нива на simvastatin (вж. по-долу *Фармакокинетични взаимодействия*, т. 4.2 и 4.4). При едновременното приложение на



simvastatin и фенофибрат, няма доказателства, че рискът от миопатия е по-голям от сбора на индивидуалните рискове на всеки продукт, приложен самостоятелно. За други фибрати няма достатъчно данни за лекарствената безопасност и фармакокинетични данни.

Фармакокинетични взаимодействия

Препоръките за предписване на лекарствени продукти, които си взаимодействат, са описани в таблицата по-долу (в текста са налице и допълнителни обяснения; вж. също т. 4.2, 4.3 и 4.4).

Лекарствени взаимодействия, водещи до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза

Взаимодействащи лекарства	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP3A4: Итраконазол Кетоконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори Нефазодон	Противопоказани за приложение със simvastatin
Гемфиброзил	Да се избягва, а ако лечението се налага да не се надвишава доза от 10 simvastatin дневно
Циклоспорин Даназол Други фибрати (освен фенофибрат) Ниацин (≥ 1 g/ден)	Да не се надвишава доза от 10 mg simvastatin дневно
Амиодарон Верапамил	Да не се надвишава доза от 20 mg simvastatin дневно
Дилтиазем	Да не се надвишава доза от 40 mg simvastatin дневно
Сок от грейпфрут	Да се избягва сок от грейпфрут при приложение на simvastatin

Ефекти на други 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, като увеличават концентрацията на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата по време на лечението със simvastatin. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори и нефазодон. Едновременното приложение на итраконазол води до повече от 10 пъти увеличение в експозицията на simvastatin acid (активният бета-хидроксикацид метаболит). Телитромицин води до 11 пъти увеличение в експозицията на simvastatin acid.

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 е наложително, приложението на simvastatin трябва да бъде преустановено по време на терапевтичния курс. Необходимо е внимание при комбиниране на simvastatin с определени по-малко мощни СYP3A4 инхибитори: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (вж. т.4.2 и 4.4).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на циклоспорин, особено с по-високи дози simvastatin (вж. т. 4.2 и 4.4). Ето защо, дозата simvastatin не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, които са със съпровождащо лечение циклоспорин. Въпреки че механизмът не е напълно изяснен, е доказано, че циклоспорин увеличава площта под кривата (AUC) на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Увеличението на AUC за simvastatin acid вероятно отчасти се дължи на инхибирането на СYP3A4.

Даназол

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава от едновременното приложение на даназол с по-високи дози simvastatin (вж. т. 4.2 и 4.4).

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличава 1,9 пъти AUC на simvastatin acid, вероятно чрез инхибиране на пътищата на глюкуронизация (вж.т 4.2 и 4.4).

Амиодарон и верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава от едновременното приложение на амиодарон или верапамил с по-високи дози simvastatin (вж. т. 4.4). В настоящо клинично проучване, миопатия се съобщава при 6 % от пациентите, приемащи simvastatin 80 mg и амиодарон.

Анализ на наличните клинични проучвания показва, че при пациенти, приемащи simvastatin 40 mg или 80 mg и верапамил, честотата на миопатията е около 1 %. Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на верапамил води до 2,3 пъти повишение на експозицията на simvastatin acid, което вероятно отчасти се дължи на инхибирането на СYP3A4. Ето защо при пациенти, приемащи едновременно амиодарон или верапамил, дозата на simvastatin не трябва да надвишава 20 mg дневно, освен ако клиничните ползи не са по-големи от увеличавения риск за миопатия или рабдомиолиза.

Дилтиазем

Анализ на наличните клинични проучвания показва, че при пациенти, които приемат едновременно simvastatin 80 mg и дилтиазем, честота на миопатията е 1 %. Рискът от миопатия при пациенти, които приемат simvastatin 40 mg, не се увеличава при едновременно приложение на дилтиазем (вж. т 4.4). Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7 пъти повишение на експозицията към simvastatin acid, което вероятно се дължи на инхибирането на СYP3A4. Ето защо, дозата simvastatin не трябва да надвишава 40 mg дневно при пациенти, които приемат едновременно дилтиазем, освен ако клиничните ползи не са по-големи от увеличавения риск за миопатия или рабдомиолиза.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременното приложение на големи количества (повече от 1 литър дневно) на сок от грейпфрут и simvastatin води до 7 пъти увеличение на експозицията към simvastatin acid. Прием на 240 ml сок



от грейпфрут сутрин и simvastatin вечер също води до 1,9 пъти увеличение. Ето защо, приемът на сок от грейпфрут по време на лечение със simvastatin трябва да се избягва.

Ефекти на simvastatin върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Simvastatin не оказва инхибиторен ефект върху цитохром P450 3A4. Ето защо, не се очаква simvastatin да повлияе плазмените концентрации на вещества, които се метаболизират чрез цитохром P450 3A4.

Други антикоагуланти

В две клинични проучвания, едно при здрави доброволци и друго при пациенти с хиперхолестеролия, simvastatin 20-40 mg/ден умерено потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, изразено чрез International Normalized Ratio (INR), се увеличава съответно от 1.7 до 1.8 и от 2.6 до 3.4 при доброволците и при пациентите. Съобщавани са много редки случаи на повишен INR. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на лечението със simvastatin и достатъчно често по време на лечението, за да е сигурно, че няма да възникнат значителни промени в протромбиновото време. Когато се достигне стабилно протромбиново време, то вече може да се измерва на интервали, които обикновено се препоръчват при пациентите на лечение с кумаринови антикоагуланти. Ако дозата simvastatin се промени или преустанови, трябва да се повторят същите мерки. Лечението със simvastatin не е довело до кървене или промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Vabadin™ е противопоказан по време на бременност (вж. т. 4.3).

Не е установена безопасността при бременни жени. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със simvastatin у бременни жени. Има редки съобщения за вродени аномалии след втретомесечна експозиция към инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Анализ при около 200 проспективно проследени бременности с експозиция към Vabadin™ или друг сходен инхибитор на HMG-CoA редуктазата през първия триместър показва честота на вродените аномалии, сходна на тази в общата популация. Този брой бременности е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5 пъти или повече увеличение на вродените аномалии спрямо средната статистическа честота.

Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии у потомството на пациенти, приемащи Vabadin™ или друг сходен инхибитор на HMG-CoA редуктазата се отличава от тези в общата популация, лечението на майката с Vabadin™ може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор за синтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено преустановяването на лечението с липидо-понижаващи лекарства по време на бременността би трябвало да окаже малък ефект върху дългосрочните рискове, свързани с първичната хиперхолестеролия. Поради тези причини, Vabadin™ по принцип не трябва да се прилага при бременни жени, които искат да забременеят или се съмняват, че са бременни. Лечението с Vabadin™ трябва да се преустанови по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. т. 4.3).



Кърмене

Не е известно дали simvastatin или метаболитите му се екскретират в млякото на жената. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в млякото на жената и пради възможност от сериозни нежелани реакции, жени, които приемат Vabadin™, не трябва да кърмят децата си (вж. 4.3).

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Vabadin™ не оказва влияние или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че в пост-маркетингови проучвания рядко е съобщавана замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на следните нежелани реакции, съобщавани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба, са класифицирани според преценка на честотата им в мащабни, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи съответно Heart Protection Study (HPS) и Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) с 20,536 и 4,444 пациента (вж. т. 5.1). При HPS са съобщавани само сериозни нежелани реакции, като миалгия, повишени серумни трансаминази и СК. При 4S са съобщавани всички нежелани реакции, описани по-долу. Ако честотата на тези реакции при simvastatin е по-ниска или сходна на тази с плацебо в тези проучвания, и ако са били налице сходни, вероятно причинно-свързани спонтанно съобщавани реакции, тези нежелани реакции са определени като "редки".

В HPS (вж. т. 5.1) са включени 20,536 пациента, лекувани с 40 mg/ден Vabadin™ (n = 10,269) или placebo (n = 10,267), са сравнени профилите на безопасност между пациентите, лекувани с Vabadin™ и пациентите, третирани с плацебо в продължение на средно 5 години при проучването. Преустановяване на лечението по повод на нежелани ефекти е съизмеримо (4.8 % при пациенти, лекувани с Vabadin™ 40 mg в сравнение с 5.1 % при пациенти, третирани с плацебо). Честотата на миопатия е < 0.1 % при пациенти, лекувани с Vabadin™ 40 mg. Повишени трансаминази (> 3 пъти горната граница на нормата при повторно изследване) се наблюдава при 0.21 % (n = 21) от пациентите, лекувани с Vabadin™ 40 mg, в сравнение с 0.09 % (n = 9) от пациентите, третирани с плацебо.

Честотата на нежеланите реакции се класифицира по следния начин: много чести (> 1/10), чести (≥ 1/100, < 1/10), нечести (≥ 1/1000, < 1/100), редки (≥ 1/10,000, < 1/1000), много редки (< 1/10,000), включително изолирани случаи.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, парестезия, замаяност, периферна невропатия

Стомашно-чревни нарушения

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

Жлъчно-чернодробни нарушения

Редки: хепатит/жълтеница

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Редки: обрив, сърбеж, алопеция



Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:

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

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Редки: астения

Рядко е съобщаван изразен синдром на свръхчувствителност, който включва някой от следните симптоми: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишени СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея и обща слабост.

Изследвания:

Редки: повишени серумни трансминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил транспептидаза) (вж. т. 4.4 Чернодробни ефекти), повишена алкална фосфатаза, повишение в серумните нива на СК (вж. т. 4.4).

4.9 Предозиране

До момента са съобщавани няколко случая на предозиране; максималната приета доза е 3,6 г. Всички пациенти се възстановяват без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране. В този случай трябва да се предприемат симптоматично и поддържащо лечение.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на HMG-CoA редуктазата

АТС код: C10A A01

След перорален прием, simvastatin, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответен активен бета-хидроксиацид, който притежава мощна активност по отношение инхибирането на HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси – 3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, ранен и скоростно-определящ етап в биосинтезата на холестерола.

Доказано е, че Vabadin™ намалява както нормалните, така и повишените нива на LDL-холестерола. LDL се образува от протеини с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира главно от LDL рецептор с висок афинитет. Механизмът, по който Vabadin™ оказва понижаване на LDL, може да включва както понижаване на VLDL-холестерола, така и индукция на LDL рецептора, което води до намалено образуване и повишен катаболизъм LDL-холестерола. Аполипопротеин В също значително спада по време на лечение с Vabadin™. Освен това, Vabadin™ умерено повишава HDL-холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени намалява съотношението на общия холестерил към HDL-холестерола и на LDL- към HDL-холестерола.

Висок риск от коронарна болест на сърцето (КБС) и налична коронарна болест на сърцето

В проучването Heart Protection Study (HPS), ефектите от лечението с Vabadin™ са оценени при 20,536 пациента (на възраст 40-80 години), с или без хиперлипидемия и с коронарна болест на сърцето, други оклузивни артериални заболявания или захарен диабет. В това проучване, 10,269 пациента са лекувани с Vabadin™ 40 mg/ден и 10,267 пациента са третирани с плацебо в продължение средно на 5 години. В началото 6,793 пациента (33 %) са с нива на LDL-холестерол под 116 mg/dL;



5,063 пациента (25 %) са с нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL; и 8,680 пациента (42 %) са с нива по-високи от 135 mg/dL.

Лечението с Vabadin™ 40 mg/ден, в сравнение с плацебо, сигнификантно намалява риска от обща смъртност (1328 [12.9 %] за пациентите, лекувани със simvastatin спрямо 1507 [14.7 %] за пациенти, третирани с плацебо; $p = 0.0003$), което се дължи на 18 % намаление на смъртността по повод коронарни инциденти (587 [5.7 %] спрямо 707 [6.9 %]; $p = 0.0005$; намаление на абсолютния риск 1.2 %). Намалението на смъртността, която не се дължи на съдови причини, не достига сигнификантна значимост. Vabadin™ също намалява с 27 % ($p < 0.0001$) риска от големи коронарни инциденти (общ изход, включващ нефатален инфаркт на миокарда и смърт по повод КБС). Vabadin™ намалява необходимостта от коронарни ревазуларизационни процедури (коронарен артериален байпас и перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферни и други некоронарни ревазуларизационни процедури със съответно 30 % ($p < 0.0001$) и 16 % ($p = 0.006$). Vabadin™ намалява риска от инсулт с 25 % ($p < 0.0001$), което се дължи на намаление на исхемичния инсулт с 30 % ($p < 0.0001$). В допълнение към това, в подгрупата на пациентите с диабет, Vabadin™ намалява с 21 % ($p = 0.0293$) риска от развитие на макроваскуларни усложнения, включително периферни ревазуларизационни процедури (хирургични или ангиопластика), ампутация на долен крайник и язви на долните крайници. Пропорционалното намаление в честотата на инцидентите е сходна във всяка субгрупа на проучваните пациенти, включително тези без коронарна болест, но с мозъчно-съдова и периферна артериална болест, мъже и жени, тези на възраст под или над 70 години в началото на проучването, с или без хипертония и особено тези с LDL холестерол под 3.0 mmol/l при включване в проучването.

В проучването Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът от лечение с Vabadin™ върху общата смъртност е оценен при 4,444 пациента с КБС и изходни нива на холестерола 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). В това многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, пациентите с ангина или с предшестваш инфаркт на миокарда, са лекувани с диета, стандартни грижи и с Vabadin™ 20-40 mg/ден ($n = 2,221$) или плацебо ($n = 2,223$) в продължение средно 5.4 години. Vabadin™ намалява риска от смърт с 30 % (намаление на абсолютния риск с 3.3 %). Рискът от КБС намалява с 42 % (намаление на абсолютния риск с 3.5 %). Vabadin™ също намалява с 34 % риска от проява на големи коронарни инциденти (смърт от КБС плюс болнично-доказан и тих нефатален инфаркт на миокарда). Освен това, Vabadin™ сигнификантно намалява с 28 % риска от фатални плюс нефатални мозъчно-съдови инциденти (инсулт и транзиторни исхемични атаки). Няма сигнификантна разлика между групите по отношение на смъртността, която не се дължи на сърдечно-съдови причини.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на simvastatin 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL-холестерола е съответно с 30, 38, 41 и 47 %. В проучвания с пациенти с комбинирана (смесена) хиперлипидемия и приложение на simvastatin 40 mg и 80 mg, средното намаление на триглицеридите е съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), а средното увеличение на HDL-холестерола е съответно 13 и 16 % (плацебо: 3 %).



5.2 Фармакокинетични свойства

Simvastatin е неактивен лактон, който се хидролизира *in vivo* до съответен бета-хидроксиацид, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява главно в черния дроб; скоростта на хидролиза в плазма у хора е много бавна.

Резорбция

У хора simvastatin се резорбира добре и има съществена екстракция при първо преминаване през черния дроб. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е първично място на действие на активната форма. Наличността на бета-хидроксиацид в системното кръвообращение след перорален прием на simvastatin възлиза на по-малко от 5 % от дозата. Максимална плазмена концентрация на активните инхибитори се постига около 1-2 часа след приложението на simvastatin. Едновременният прием на храна не повлиява резорбцията.

Фармакокинетиката на еднократна и на многократни дози simvastatin показва, че няма акумулация на лекарствения продукт след многократно приложение.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини на simvastatin и активния му метаболит е > 95 %.

Елиминиране

Simvastatin е субстрат на CYP3A4 (вж.т. 4.3 и 4.5). Основните метаболити на simvastatin, които се откриват в човешка плазма, са бета-хидроксиацид и четири допълнителни активни метаболита. След перорално приложение на радиоактивни метаболит у човек, 13 % от радиоактивността се екскретира в урината и 60 % с фецеса в рамките на 96 часа. Количеството, което се открива във фецеса, е количеството резорбиран лекарствен продукт, еквивалентен на екскретирания в жлъчката, както и нерезорбирания лекарствен продукт. След интравенозно приложение на метаболита бета-хидроксиацид, времето на полуживот е 1.9 часа. Средно само 0.3 % от приложената интравенозно доза се екскретира в урината като инхибитори.

5.3 Предклинични данни за поносимост

Въз основа на конвенционални опити у животни по отношение на фармакодинамика, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенност, няма други рискове за пациента, които могат да се очакват, като се имат предвид фармакологичните механизми. При максимално поносими дози както у плъхове, така и у зайци, simvastatin не води до фетални малформации и няма ефект върху фертилитета, репродуктивната функция и неонаталното развитие.

6. Фармацевтични свойства

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

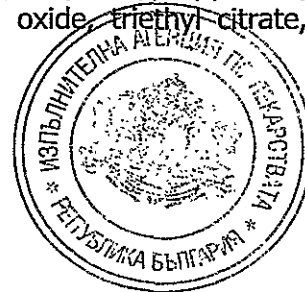
Vabadin™ 10/20/40

Сърцевина на таблетката

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose PH 101, pregelatinised starch 12500, butylated hydroxyanisole, ascorbic acid, citric acid, colloidal anhydrous silica, talc, magnesium stearate

Филмово покритие

Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 606), hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® E15 LV Premium), red iron oxide, yellow iron oxide, triethyl citrate, titanium dioxide, talc, povidone K-30



6.2 Физико-химични несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C!

6.5 Данни за опаковката

Надписана картонена кутия, съдържаща PVC-PVDC/ALU блистери и листовка за пациента.

Големина на опаковката: 14, 28 и 56 филмирани таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

MENARINI INTERNATIONAL O. L. S.A.

1, Avenue de la Gare,

L-1611 Luxembourg

Разпространява се от:



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

BERLIN-CHEMIE AG
(MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Germany

По лиценз на Farmaprojects S.A., Barcelona (Spain)

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

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

Февруари, 2006

