

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### **SIMVACOR /СИМВАКОР (Simvastatin)**

**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**  
SIMVACOR  
СИМВАКОР

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

SIMVACOR съдържа съответно 10 mg, 20 mg или 40 mg simvastatin като активна съставка.  
(За помощните вещества виж 6.1.)

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

SIMVACOR се доставя като филмирани таблетки.

**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, SIMVACOR е показан за:

- Намаляване общата смъртност чрез намаляване смъртността от ИБС;
- Намаляване риска от големи съдови инциденти (което включва нефаталния инфаркт на миокарда, коронарната смърт, мозъчните инсулти, или реваascularизационните процедури);
- Намаляване риска от големи коронарни инциденти (което включва нефаталния инфаркт на миокарда или коронарната смърт);
- Намаляване риска от мозъчен инсулт;
- Намаляване необходимостта от коронарни реваascularизационни процедури (включващи коронарен артериален бай-пас и перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика);
- Намаляване необходимостта от периферни и други не-коронарни реваascularизационни процедури;
- Намаляване риска от хоспитализация по повод на стенокардия.

При пациенти с диабет, SIMVACOR е показан за намаляване риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове (което включва: периферни реваascularизационни процедури, ампутации на долни крайници, или улукси на краката).

При хиперхолестеролемични пациенти с ИБС, SIMVACOR е показан за забавяне напредването на коронарната атеросклероза, вкл. намаляване развитието на нови лезии и нови тотални оклузии.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	23.10.06 11-14609-11
705/17.10.06 <i>Миле</i>	



## ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ

- SIMVACOR е показан в добавка към диетата за намаляване на повишените нива на общия холестерол (общ –С) и LDL-С, триглицеридите (TG) и аполипотеин В (апо-В), и за увеличаване на високоплътния холестерол (HDL-С) при пациенти с първична хиперхолестеролемиа, включваща хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (Fredrickson Тип IIa) или комбинирана (смесена) хиперлипидемиа (Fredrickson Тип IIb), когато повлияването от съответната диета или други нефармакологични средства е недостатъчно. Вследствие, SIMVACOR понижава съотношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.
- SIMVACOR е показан за лечение на пациенти с хипертриглицеридемиа (Fredrickson Тип IV хиперлипидемиа).
- SIMVACOR е показан за лечение на пациенти с първична дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемиа).
- SIMVACOR е показан също в добавка към диетата и други недиеетични мерки за лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа за намаляване на повишените нива на общия –С, LDL-С, апо-В.

### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировката на SIMVACOR варира от 5 до 80 mg на ден, приеман веднъж дневно вечер. Когато е необходимо, коригирането на дозата се прави през интервали от не по-малко от 4 седмици, до максималната доза от 80 mg веднъж дневно вечер.

## ПАЦИЕНТИ С ВИСОК РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС) ИЛИ С ДОКАЗАНА ИБС

При пациенти с висок риск за развитие на ИБС (с или без хиперлипидемиа), т.е. пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друга цереброваскуларна болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС, обичайната начална доза на SIMVACOR е 40 mg веднъж дневно, вечер. Медикаментозното лечение може да се 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 SIMVACOR и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лечението със SIMVACOR.

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 от 40 mg веднъж дневно вечер. Пациенти с лека до умерена хиперхолестеролемиа могат да бъдат лекувани с началната доза от 10 mg SIMVACOR. Трябва да се извърши коригиране на дозата, ако е необходимо, както е показано по-горе.

## ПАЦИЕНТИ С ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

На базата на резултати от контролирани клинични проучвания, препоръчаната доза за пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа е SIMVACOR 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно в 3 отделни дози от 20 mg, 20 mg и вечерна доза от 40 mg. SIMVACOR



трябва да бъде използван в добавка към друго намаляващо холестерола лечение (напр. LDL афереза) при тези пациенти, или ако такова лечение не съществува.

### ПРИДРУЖАВАЩА ТЕРАПИЯ

SIMVACOR е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини.

При пациенти приемащи cyclosporine, gemfibrozil, други фибрати (освен fenofibrate) или ниацин (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g дневно) в комбинация със SIMVACOR, дозата SIMVACOR не трябва да превишава 10 mg дневно. При пациенти приемащи SIMVACOR заедно с amiodarone или verapamil, дозата SIMVACOR не бива да превишава 20 mg дневно. (Виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Миопатия / рабдомиолиза и Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.)

### ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Тъй като SIMVACOR 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), дози превишаващи 10 mg дневно трябва внимателно да бъдат обсъдени, и ако се приеме, че са необходими, да бъдат прилагани с голямо внимание (виж 5.2 Фармакологични свойства. Фармакокинетични свойства).

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към който и да е компонент на този препарат.
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансминази.
- Бременност и кърмене (виж Бременност и кърмене).

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

##### Миопатия / рабдомиолиза

Simvastatin, както и други инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) – редуктазата понякога причиняват миопатия, която се манифестира с мускулна болка или слабост, свързани с покачване на нивата на креатинкиназата (СК) повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата. Миопатията понякога приема формата на рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, и в редки случаи е настъпвал фатален изход. Рискът от миопатия може да се увеличи при високи нива на HMG-CoA – редуктазно инхибиторната активност в плазмата.

- Рискът от миопатия / рабдомиолиза се увеличава от едновременната употреба на simvastatin със следните лекарства:

Мощни инхибитори на CYP3A4 като: itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или nefazodone, особено при високи дози simvastatin (виж по-долу; 4.5 Лекарствени и други взаимодействия. CYP3A4 Взаимодействия; 5.2 Фармакологични свойства. Фармакокинетични свойства).



**Понижаващи липидите лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия, когато се дават самостоятелно:** Gemfibrozil, други фибрати, niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g дневно), особено с по-високи дози simvastatin (виж т. 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, Взаимодействия с понижаващи липидите лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно).

#### **Други лекарствени продукти:**

Gemfibrozil и други фибрати (освен fenofibrate), niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g дневно), особено с по-високи дози simvastatin (виж по-долу; 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, Взаимодействия с понижаващи липидите лекарствени продукти, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно). Когато simvastatin и fenofibrate се прилагат заедно не е доказано, че рискът от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните им рискове.

Cyclosporine, особено с големи дози simvastatin (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия, Други лекарствени взаимодействия; 5.2 Фармакологични данни. Фармакокинетични свойства).

Amiodarone или verapamil, при едновременна употреба с високи дози simvastatin (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия, Други лекарствени взаимодействия). В текущо клинично проучване е докладвана миопатия при 6% от пациентите, получаващи 80 mg simvastatin и amiodarone.

**Diltiazem:** Рискът от миопатия е слабо увеличен при пациенти на diltiazem, които едновременно с това приемат simvastatin 80 mg. При тези пациенти рискът от миопатия е приблизително 1%. В клиничните проучвания, рискът от миопатия при пациентите приемали simvastatin 40 mg и diltiazem, е бил сходен с този при пациентите приемали simvastatin 40 mg без diltiazem (виж 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

- Рискът от миопатия / рабдомиолиза е дозо-зависим. В клиничните проучвания, където пациентите внимателно са наблюдавани и взаимодействащите лекарствени продукти са изключени, честотата на миопатия / рабдомиолиза и била приблизително 0,03% за 20 mg, 0,08% за 40 mg и 0,4% за 80 mg.

**Следователно:**

1. Употребата на simvastatin съвместно с мощни инхибитори на CYP3A4 (като itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори или nefazodone), следва да се отбягва. Ако не може да се избегне терапията с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin, то simvastatin следва едновременно да се спре, докато трае курса на лечение с тези лекарствени продукти. Едновременната употреба заедно с други лекарствени продукти, силно инхибиращи CYP 3A4 при терапевтична дозировка, следва да се избягва, освен ако ползите от комбинираната терапия надхвърлят по-високия риск.

2. Дозата simvastatin не трябва да надхвърля 10 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно cyclosporine, gemfibrozil, други фибрати (освен



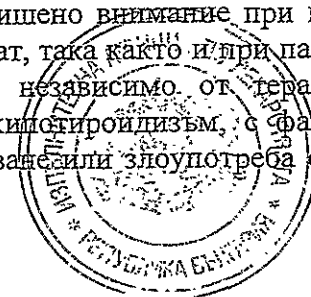
fenofibrate) или niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g / ден). Едновременната употреба на simvastatin с gemfibrozil следва да се избягва, освен ако ползата е вероятно да надхвърли по- високия риск от тази лекарствена комбинация. Ползата от употребата на simvastatin при пациенти получаващи други фибрати (освен fenofibrate), niacin или cyclosporine, трябва внимателно да бъде преценена спрямо риска от тези комбинации. Предписването на fenofibrate заедно със simvastatin следва да се прави с повишено внимание, тъй като всяко едно от тези лекарства може да причини миопатия, когато се прилага самостоятелно. Прибавянето на фибрати или niacin към simvastatin обичайно осигурява леко допълнително намаление на LCD-C, но може да се постигне по- нататъшно намаление на серумните триглицериди и увеличение на HDL-C. Комбинации от фибрати или niacin с ниски дози simvastatin са били използвани без миопатия в малки, краткотрайни клинични проучвания с внимателно проследяване на пациентите.

3. Дозата simvastatin не трябва да надхвърля 20 mg дневно при пациенти получаващи едновременно amiodarone или verapamil. Употребата на simvastatin в дози по- високи от 20 mg дневно едновременно с amiodarone или verapamil следва да се избягва, освен ако клиничната полза е вероятно да надхвърли по- високия риск от миопатия.

4. Всички пациенти започващи терапия със simvastatin, или при които се увеличава дозата simvastatin, трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия и да им се каже да докладват незабавно за появата необясними мускулни болки, чувствителност или слабост. Нивата на креатин- киназата (СК) трябва да се измерват при пациенти с тези симптоми. Терапията със simvastatin следва да се преустанови веднага, ако се подозира или е диагностицирана миопатия. Присъствието на тези симптоми и/или нива на креатин- киназа над 10 пъти над горната допустима граница на нормата показват миопатия. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват дневен дискомфорт, дори ако нивата на СК не са значително повишени, трябва да се има предвид прекъсване на лечението. В повечето случаи, когато е спряна навреме терапията на пациентите, мускулните симптоми и креатин- киназата отзвучават. Периодично изследване нивата на креатин- киназата може да се има предвид при пациенти, започващи терапия със simvastatin, или при които се увеличава дозата, но не е сигурно, че подобно проследяване ще предотврати миопатията. Поради затруднения при тълкуване на стойностите на СК, не се препоръчва нейното измерване след екстремни физически усилия или при наличие на приемливи алтернативни причини за покачането ѝ.

5. Много от пациентите, които са развили рабдомиолиза при терапия със simvastatin, са имали комплицирана анамнеза, включително предшестваща бъбречна недостатъчност, обикновено като последствие от дълготраен диабет. Такива пациенти имат полза от внимателно проследяване. Лечението със simvastatin трябва да бъде временно спряно няколко дни преди големи планови операции и когато се наложи някакво съществено остро хирургично или друго медицинско състояние.

6. Клиницистите трябва да предписват статини с повишено внимание при пациенти с предхождаща анамнеза за миопатия от статин или фибрат, така както и при пациенти със следните състояния, които могат да предразполагат независимо от терапията към рабдомиолиза (примерно пациенти с неконтролиран хипотиройдизъм, с фамилна или персонална анамнеза за наследствено мускулно заболяване или злоупотреба с алкохол).



При тези състояния рискът от лечението трябва да се прецени спрямо вероятната полза от него. Такива пациенти заслужават стриктно мониториране.

### ЧЕРНОДРОБНИ ЕФЕКТИ

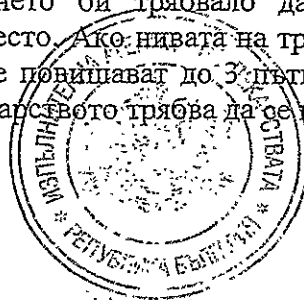
При клинични изпитания са наблюдавани персистиращи покачвания (до повече от 3 пъти над горната граница на нормата) на нивата на серумните трансминази при малък брой възрастни пациенти, които са получавали simvastatin. Когато терапията е била прекъсвана или спирана при тези пациенти, нивата на трансминазите са спадали постепенно до предтерапевтичните. Повишенията не са били свързани с иктер или други клинични белези и симптоми. Не е имало доказателства за прояви на свръхчувствителност. Някои от тези пациенти са имали абнормни функционални чернодробни показатели преди началото на терапията със simvastatin и/или са употребявали сравнително големи количества алкохол.

В 4S (виж 5.1 Фармакологични свойства, Клинични проучвания), броят на пациентите с увеличение на повече от една трансминаза до >3 пъти горната граница на нормата, през цялото време на проучването, не бил сигнификантно различен в групата на simvastatin и тази на плацебо (14[0,7%] спрямо 12[0,6%]). Честотата на единичните завишения на СГОТ (ALT) до 3 пъти горната граница на нормата е била значително по-висока в групата на simvastatin през първата година на проучването (20 спрямо 8,  $p=0,023$ ), но не и през следващите. Повишението на трансминазите е било причина за прекратяване на терапията при 8 пациенти в групата на simvastatin ( $n=2,221$ ) и 5 в групата на плацебо ( $n=2,223$ ). От 1986 пациента на simvastatin в 4S с нормални функционални чернодробни показатели на изходно ниво, само 8 (0,4%) са развили последващо увеличение до >3 пъти нормалната горна граница и/или са прекъснали в резултат на повишаване на трансминазите по време на 5,4 годишната продължителност на проучването. Всички пациенти в това проучване са получавали 20 mg simvastatin начална дозировка; 37% са били третираны до 40mg.

В 2 контролирани клинични проучвания при 1105 пациента, степента на персистиращи повишения на чернодробните трансминази за 6 месеца, считани за лекарствено-свързани бяха 0,7% и 1,8% при 40 и 80 mg доза, съответно.

В проучването HPS (Heart Protection Study – Проучване за коронарна кардиопротекция-виж Фармакологични свойства 5.1 Фармакодинамични свойства), при което 20.536 пациента са рандомизирани да получават simvastatin 40 mg дневно или плацебо, честотата на повишени трансминази (повече от 3 пъти горната граница на нормата, потвърдено с повторни изследвания) е 0,21% ( $n=21$ ) за пациентите лекувани със simvastatin и 0,09% ( $n=9$ ) за пациентите на плацебо.

Препоръчително е провеждането на чернодробни функционални проби преди започване на лечението и оттам нататък, когато е клинично показано. Пациентите, при които дозата е увеличена до 80 mg, трябва да се тестват допълнително преди увеличението, 3 месеца след увеличението до 80 mg и оттам нататък периодично по време на лечението (например на 6 месеца) през първата година на лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които се наблюдава покачване на серумните нива на трансминазите, и при такива пациенти изследването би трябвало да се повтори своевременно и след това да се повтаря достатъчно често. Ако нивата на трансминазите показват тенденция за повишаване, особено ако те се повишават до 3 пъти над горната граница на нормата и персистират, прилагането на лекарството трябва да се прекрати.



Препаратът трябва да се прилага особено внимателно при пациенти, които употребяват големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Активни чернодробни заболявания или неизяснено покачване на трансаминазите са противопоказания за употребата на simvastatin.

Както и при други липидопонижаващи препарати, се съобщава за умерени (по-малко от 3 пъти над горната граница на нормата) покачвания на серумните трансаминази след терапия със simvastatin. Тези промени настъпват скоро след началото на терапията със simvastatin, често са преходни, не са придружени от други симптоми и не налагат прекъсване на лечението.

### ОФТАЛМОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ

Дори да не се прилага никаква лекарствена терапия, постепенното намаляване на прозрачността на лещите може да се обясни с процеса на остаряване. Понастоящем, резултатите от един дълъг период на клинични изпитвания, не са показали неблагоприятни странични ефекти на simvastatin върху човешките лещи.

### УПОТРЕБА В ПЕДИАТРИЯТА

Сигурността и ефикасността на употребата при деца все още не е установена. Понастоящем SIMVACOR не се препоръчва за употреба в педиатрията.

### УПОТРЕБА В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

При пациенти на възраст над 65 години, които са получавали simvastatin в контролирани клинични проучвания, ефикасността преценена по степента на редуция в нивата на тоталния LDL-холестерол е подобна на тази в общата популация, а също така не е отбелязана повишена честота на абнормни клинични и лабораторни находки.

## 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

### CYP3A4 Взаимодействия

Simvastatin се метаболизира от CYP3A4, но няма CYP3A4 инхибираща активност; поради това не се очаква simvastatin да повлиява плазмените концентрации на други лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP3A4. Мощни инхибитори на CYP3A4 (изброени по-долу) увеличават риска от миопатия чрез забавяне елиминацията на simvastatin.

Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия / Рабдомиолиза и 5.2 Фармакологични свойства, Фармакокинетични свойства.

**Itraconazole**

**Ketoconazole**

**Erythromycin**

**Clarithromycin**

**Telithromycin**

**HIV protease inhibitors**

**Nefazodone**

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

Рискът от миопатия се увеличава от следните понижаващи липидите лекарствени продукти, които не са мощни инхибитори на CYP3A4, но могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение.



**Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия / Рабдомиолиза**

#### **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)**

#### Други лекарствени взаимодействия

Cyclosporine: рискът от миопатия / рабдомиолиза се увеличава при едновременен прием на cyclosporine, особено с високи дози simvastatin (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия / Рабдомиолиза; 5.2 Фармакологични данни, Фармакокинетични свойства).

Amiodarone или verapamil: рискът от миопатия / рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на по- високи дози simvastatin с amiodarone или verapamil (виж 4.4 Специални предупреждения и специални презпазни мерки при употреба – Миопатия / Рабдомиолиза).

Diltiazem: Пациентите, които приемат едновременно diltiazem и simvastatin 80 mg имат леко увеличен риск от миопатия (виж 4.4 Специални предупреждения и специални презпазни мерки при употреба – Миопатия / Рабдомиолиза).

#### Други взаимодействия

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да увеличи плазмените нива на лекарствата, които се метаболизират от CYP3A4. Ефектът на обичайната консумация (една 250 мл чаша на ден) е минимален (13% повишение на инхибиторната активност на HMG – CoA редуктазата, измерено чрез площта под кривата концентрация – време в активна плазма) и е без клинично значение. Обаче много големи количества (повече от 1 литър дневно) значително повишават плазмените нива на инхибиторната активност на HMG – CoA редуктазата по време на лечение със simvastatin и трябва да се избягват (виж 4.4 Специални предупреждения и специални презпазни мерки при употреба, Миопатия / Рабдомиолиза).

#### КУМАРИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

При две клинични проучвания, едното на здрави доброволци, а другото на хиперхолестеролемични пациенти, simvastatin 20 – 40 mg дневно умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиново време, съобщавано като интернационално нормализирано отношение (INR) се увеличава от 1,7 до 1,8 за доброволците и от 2,6 до 3,4 за пациентите. При пациенти взимащи кумаринови антикоагуланти протромбиновото време трябва да се определя преди започването на simvastatin и достатъчно често в началото на терапията, за да се потвърди, че съществена промяна в протромбиновото време не е настъпила. Когато се установи стабилно протромбиново време, то трябва да се мониторира през обичайните за пациенти на кумаринови антикоагуланти интервали. Ако дозата на simvastatin се промени или той се спре, трябва да се процедира по същия начин. Терапията със simvastatin не е свързана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не взимат антикоагуланти.

Изследвания върху лекарствените взаимодействия са проведени със следните вещества:





## ПРОПРАНОЛОЛ

При здрави доброволци не е имало клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното прилагане на единични дози simvastatin и пропранолол.

## ДИГОКСИН

Едновременното прилагане на simvastatin и дигоксин при здрави доброволци води до слабо покачване (по-малко от 0,3 ng/ml) на лекарствената концентрация (както е измерена чрез радиоимунен опит с дигоксин) в плазмата, в сравнение с едновременното прилагане на плацебо и дигоксин.

## ДРУГА ПРИДРУЖАВАЩА ТЕРАПИЯ

В клинични проучвания simvastatin е прилаган едновременно с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АКЕ), бета блокери, диуретици, нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAIDs), без доказателство за клинично значими неблагоприятни взаимодействия.

## 4.6 Бременност и кърмене

### Употреба по време на бременност

***SIMVACOR е противопоказан по време на бременност.***

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма контролирани клинични проучвания със simvastatin проведени при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за конгенитални аномалии вследствие на втremаточно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Обаче, при анализ направен на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместер на simvastatin или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на вродените аномалии беше сравнима с тази наблюдавана в общата популация. В този анализ броят на бременностите беше достатъчен, за да се изключи два пъти и половина или повече пъти увеличение на конгениталните аномалии над базисната честота.

Въпреки, че няма доказателства, че честотата на конгениталните аномалии сред поколението на пациентки, приемали simvastatin или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, се различават от тази, наблюдавана в общата популация, лечението със simvastatin по време на бременността може да намали феталните нива на mevalonate, който е прекурсор на холестеролната биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на терапията с понижаващи липидите лекарства по време на бременност има малко влияние върху дълговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини, SIMVACOR не трябва да се използва при бременни жени, при жени възнамеряващи да забременеят или тези, за които се предполага, че са бременни. Лечението със SIMVACOR трябва да се прекъсне по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (виж 4.3 Противопоказания).

### Използване по време на 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 за тежки странични ефекти, жените получаващи simvastatin не трябва да кърмят (виж 4.3 Противопоказания).



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма сведения, които да предполагат, че simvastatin се отразява върху възможността за шофиране или използване на машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

SIMVACOR общо взето се понася добре; по-голямата част от известните нежелани реакции са леки и преходни. По-малко от 2% от пациентите са били отстранени от контролните клинични изследвания, поради нежелани реакции дължащи се на SIMVACOR.

При контролираните клинични проучвания проведени преди пускането на препарата на пазара, наблюдаваните нежелани реакции настъпващи с честота 1% или повече и преценени от изследователя като възможно, вероятно или сигурно свързани с лекарството са: абдоминална болка, констипация и флатуленция. Други нежелани реакции, настъпили в 0,5–0,9% от пациентите, са астения и главоболие.

За появата на миопатия се съобщава рядко.

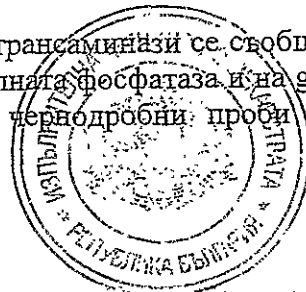
В проучването HPS (Heart Protection Study – Проучване за коронарна кардиопротекция – виж 5.1 Фармакодинамични свойства), при което на 20.536 пациента е прилаган simvastatin 40 mg (n=10.269) дневно или плацебо (n=10.267), за периода на проучването от средно 5.5 години, профилът на безопасност е бил подобрен при пациентите третирани със simvastatin и тези, третирани с плацебо. В това мега проучване са отбелязвани само сериозните нежелани лекарствени реакции и прекъсванията на терапията поради нежелани лекарствени реакции са сходни (4,8% при пациентите лекувани със simvastatin и 5,1% при пациентите на плацебо). Честотата на миопатия е била по-малко от 0,1% при пациентите лекувани със simvastatin. Честотата на повишени трансаминази (повече от 3 пъти горната граница на нормата, потвърдено с повторни изследвания) е 0,21% (n=21) за пациентите лекувани със simvastatin и 0,09% (n=9) за пациентите на плацебо.

При клиничното проучване 4S (виж Фармакодинамични свойства. Клинични проучвания) включващо 4.444 пациенти, лекувани с 20 – 40 mg дневно simvastatin (n=2.221) или плацебо (n=2.223), профилите на безопасност и поносимост са били сравними за двете групи за периода на това изследване – около 5,4 години.

Следните допълнителни нежелани реакции са били наблюдавани при неконтролирани клинични проучвания или при ежедневна употреба: гадене, диария, обрив, диспепсия, пруритус, алопеция, замаяност, мускулни спазми, миалгия, панкреатит, парестезия, периферна невропатия, повръщане и анемия. Рядко настъпват рабдомиолиза и хепатит / иктер. Сравнително рядко е наблюдаван изразен синдром на свръхчувствителност, който да включва някои от следните симптоми: ангиодем, лупус- подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, фоточувствителност, температура, зачервяване, диспнея и отпадналост.

#### ОТКЛОНЕНИЕ ОТ ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

За значително и персистиращо покачване на серумните трансаминази се съобщава рядко. Има съобщения и за повишаване на стойностите на алкалната фосфатаза и на g- глутамил транспептидазата. Отклоненията във функционалните чернодробни проби са леки и



преходни. Съобщава се за покачване на нивата на серумната креатинкиназа (СК), освободена от скелетните мускули (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Миопатия / Рабдомиолиза).

Има сведения за следните нежелани реакции, но не е установена причинната връзка с терапията със simvastatin: депресия, мултиформена еритема, включително синдром на Stevens-Johnson, левкопения и пурпура.

#### **4.9 Предозиране**

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

SIMVACOR (simvastatin) е понижаващ холестерола медикамент, получен по синтетичен път от ферментационен продукт на *Aspergillus terreus*.

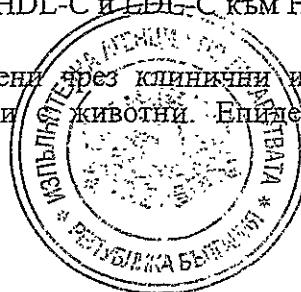
SIMVACOR е специфичен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензимът, който катализира конвертирането на HMG-CoA в мевалонат. При терапевтични дози, обаче, ензимът не е изцяло блокиран, следователно позволява наличието на биологически-необходимите количества мевалонат. Тъй като конвертирането на HMG-CoA до мевалонат е ранен стадий на биосинтезата на холестерола, не трябва да се очаква, че терапията със SIMVACOR ще причини акумулацията на потенциално токсични стероли. Освен това, HMG-CoA веднага се метаболизира обратно до ацетил-CoA, който от своя страна се включва в много биосинтетични процеси в организма.

Въпреки че холестеролът е прекурсор на всички стероидни хормони, simvastatin не е показал да има клиничен ефект върху стероидогенезата. Simvastatin не причинява увеличение на жлъчната литогенност и следователно не би трябвало да увеличава инцидентите на жлъчни камъни.

#### **КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ**

Simvastatin е показал, че намалява както нормалните, така и повишените концентрации на LDL-C. LDL се формира от много ниско плътните липопротеини (VLDL) и се катаболизира предимно от силния афинитет на LDL- рецептора. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на simvastatin може да засегне както редукцията на концентрацията на VLDL- холестерола, така и индукцията на LDL- рецептора, довеждайки до намалено произвеждане и увеличен катаборизъм на LDL-C. По време на терапията със simvastatin, съществено спада и аполипротеин В. Доколкото всяка частица LDL съдържа една молекула аполипротеин В, а в останалите липопротеини има малко аполипротеин, това предполага, че simvastatin не просто причинява загуба на холестерол от LDL, но също и редуцира концентрациите на циркулиращите LDL частици. Освен това, simvastatin умерено увеличава HDL-C и редуцира плазмените триглицериди. В резултат на тези промени се редуцират отношенията на тоталния- към HDL-C и LDL-C към HDL-C.

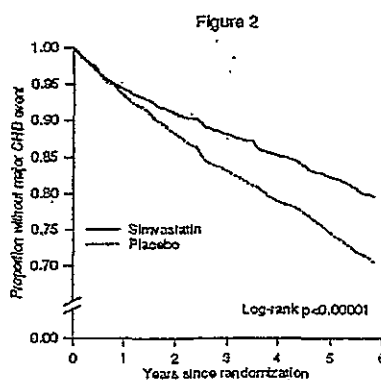
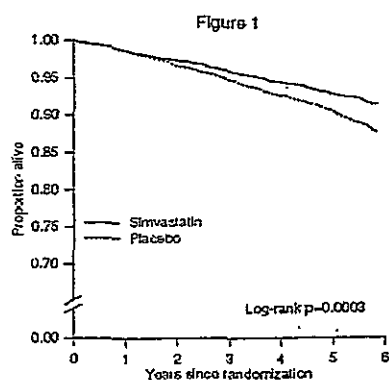
Участието на LDL-C при атерогенезата са установени чрез клинични и патологични изследвания, както и чрез множество експерименти в животни. Епидемиологичните



изследвания са установили, че високият общ-С и апо В са рискови фактори за исхемична болест на сърцето, докато високия HDL-С и апо А-I са свързани с намален риск.

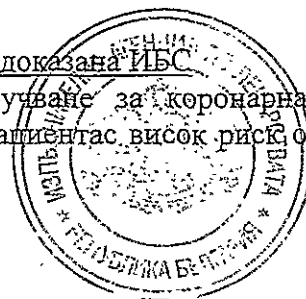
### Исхемична болест на сърцето

В клиничното проучване Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът върху общата смъртност на терапията със simvastatin беше оценен при 4.444 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 или прекаран миокарден инфаркт (МИ) са били третираны с диета и стандартни грижи и simvastatin 20 – 40 mg дневно (n=2.221) или плацебо (n=2.223) за период от 5,4 години. След приключване на изследването, лечението със simvastatin довело до средна редукция на общия холестерол, LDL-С и триглицеридите с 25%, 35% и 10% съответно, и средно увеличение на HDL-С с 8%. Simvastatin намалява риска от смърт (фигура 1) с 30%,  $p=0,0003$  (182 смъртни случая в simvastatin групата в сравнение с 256 смъртни случая в плацебо групата). Рискът от ИБС смъртност бе намален с 42%,  $p=0,00001$  (111 към 189). Simvastatin също така намалява риска от появата на големи коронарни инциденти (ИБС смъртност плюс клинично доказан и нефатален миокарден инфаркт) (фигура 2) с 34%,  $p<0,00001$  (431 пациента към 622 пациента с един или повече инцидента). Рискът от наличието на клинично доказан нефатален миокарден инфаркт бил намален с 37%. Simvastatin намали риска от миокардни реваскуларизационни процедури (аорто-коронарен артериален бай-пас или перкутанна транслумерна 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 не-кардиоваскуларната смъртност. Simvastatin намалява риска от смъртност от значителни коронарни инциденти, проследено по графиката в подобна степен на нивата на изходните общ- и LDL-С. Рискът от смърт при пациенти над 60 години беше намален с 27% и при пациенти до 60 години с 37% ( $p<0,01$  за двете възрастови групи). Тъй като е имало само 53 случая на смърт на жени, ефектът на simvastatin върху смъртността на жените 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 беше намален с 55%,  $p=0,002$  (24 пациента срещу 44 пациента).



### Висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или доказана ИБС

В проучването HPS (Heart Protection Study – проучване за коронарна протекция) терапията със simvastatin е изследвана върху 20.536 пациенти с висок риск от исхемични

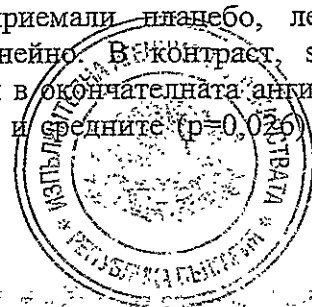


коронарни инциденти поради диабет, анамнеза за инсулт или друга мозъчно-съдова болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС. В това многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 10.269 пациента са лекувани със simvastatin 40 mg дневно и 10.267 пациента са били на плацебо за период от средно 5,5 години. Изходните нива на LDL-C са били както следва: под 116 mg/dL при 6.793 пациента (33%), между 116 и 135 mg/dL при 5.063 пациента (25%) и по-големи от 135 mg/dL при 8.680 пациента (42%).

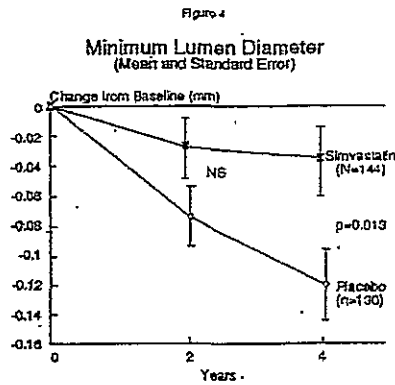
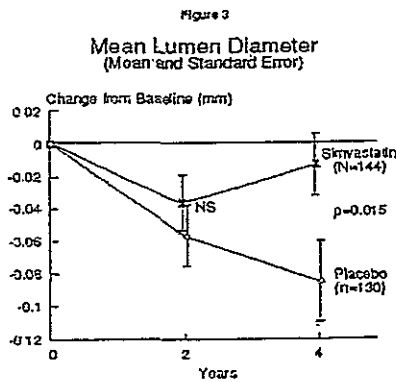
Лечението със simvastatin 40 mg дневно спрямо плацебо е довело до намаляване на общата смъртност с 13% ( $p=0,0003$ ), което се дължи на 18% намаление на смъртността от ИБС ( $p=0,0005$ ). Simvastatin също така е намалил риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател, включващ нефаталния инфаркт на миокарда или коронарната смърт) с 27% ( $p<0,0001$ ). Simvastatin е намалил необходимостта от коронарни ревазуларизационни процедури (съставен краен показател, включващ коронарен артериален бай-пас и перкутанна транслумерна коронарна ангиопластика), както и необходимостта от периферни и други не-коронарни ревазуларизационни процедури с 30% ( $p<0,0001$ ) и 16% ( $p=0,006$ ) съответно. Simvastatin е намалил риска от мозъчен инсулт с 25% ( $p<0,0001$ ), което се дължи на 30% намаление на исхемичния инсулт ( $p<0,00001$ ). Освен това, simvastatin е намалил риска от хоспитализация за angina pectoris с 17% ( $p<0,00001$ ). Рискът от големи коронарни инциденти и големи съдови инциденти (съставен краен показател, включващ големите коронарни инциденти, мозъчните инсулти или ревазуларизационните процедури) е бил намален с 25% при пациенти с или без ИБС, включително диабетици и пациенти с периферни съдови или мозъчно-съдови болести. В допълнение, в подгрупата на пациентите с диабет, simvastatin е намалил риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове, включително периферни ревазуларизационни процедури (хирургия и ангиопластика), ампутации на долни крайници, или улукси на краката с 21% ( $p=0,0293$ ). Предизвиканото от simvastatin намаление на риска както от големи съдови инцидент, така и от големи коронарни инциденти, е било добре изразено и сходно независимо от възрастта на пациентите, пола, изходните нива на LDL-C, HDL-C, TG, аполипротеин А-I, или аполипротеин В, наличие или не на хипертония, нива на креатинина до горна граница за включване в проучването от 2,3 mg/dL, наличие или не на изходно лечение с кардиоваскуларни лекарствени продукти (включително аспирин, бета-блокери, ACE инхибитори или калциеви антагонисти), пушене, прием на алкохол или затлъстяване. До петата година 32% от пациентите в плацебо групата са взимали статин (извън протокола на проучването), поради което наблюдаваното намаление на риска подценява реалния ефект на simvastatin.

#### Ангиографски проучвания

В многоцентровото Анти-Атерома изследване (Anti-Atheroma Study) е проучен ефектът на терапията със simvastatin върху коронарната атеросклероза чрез ангиография на хиперхолестеролемични мъже и жени с коронарна болест. В това произволно, контролирано клинично изследване, проведено с двойно-сляпо опит, 404 пациенти с нива на общия холестерол от 212 до 308 mg/dL (5,5 до 8,0 mmol/L) и средно изходно ниво на LDL от 170 mg/dL (4,4 mmol/L) са били третирани с конвенционални мерки и simvastatin 20 mg дневно или плацебо. Ангиограмите са били оценени след две и четири години. Ангиограма на изходното състояние са имали 347 пациенти и най-малко една последваща ангиограма. При пациенти, които са приемали плацебо, лезиите от коронарната атеросклероза са се влошили почти линейно. В контраст, simvastatin значително е забавил развитието на лезиите, което личи в окончателната ангиограма от средната промяна за пациент на минималните ( $p=0,005$ ) и средните ( $p=0,026$ ) луменови



диаметри (крайни точки, показващи съответно фокални и дифузионни заболявания), както и процентно, деаметралната стеноза ( $p=0,003$ ). Simvastatin също така значително намалява пропорцията на пациенти с нови лезии (13% simvastatin срещу 24% плацебо,  $p=0,009$ ) и с нови цялостни оклузии (5% срещу 11%,  $p=0,04$ ). Средната промяна за пациент на средните и минималните луменови диаметри, изчислени чрез сравнителни ангиограми на подгрупата от 274 пациенти, които са били със съвпадащи ангиографски проекции на изходното ниво на втората и четвъртата година са предствани по- долу: (фигури 3 и 4).



### Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия (Fredrickson тип IIa и IIb)

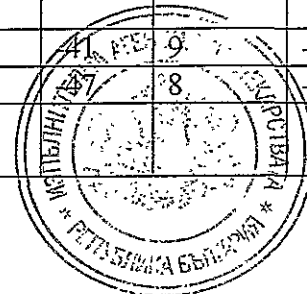
Резултатите от проучвания, показващи дозо- зависимия отговор на simvastatin при пациенти с първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия са показани в Таблица 1:

Таблица 1

### Дозо- зависим отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

(среден процент на промяна спрямо изходните нива след 6 до 24 седмици).

ЛЕЧЕНИЕ	Брой	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG*
<u>Сравнително проучване с ниски дози</u>					
Simvastatin					
5 mg**	109	-19	-26	10	-12
10 mg**	110	-23	-30	12	-15
<u>Scandinavian Simvastatin Survival Study</u>					
Плацебо	2223	-1	-1	0	-2
Simvastatin 20 mg**	2221	-28	-38	8	-19
<u>Сравнително проучване с високи дози</u>					
Simvastatin					
40 mg**	433	-31	-41	9	-18
80 mg**	664	-36	-47	8	-24
<u>Многоцентрово проучване върху комбинирана хиперлипидемия</u>					



Плацебо	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 постигнаха намаляване на LDL-холестерола с 53% или повече при доза 80 mg. Процентът на намаление на LDL-холестерола беше свършено независим в сравнение с изходните нива. За разлика от него, процентът на намаление на триглицеридите беше 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) имаха средно намаление на триглицеридите с 21%, докато 189 пациента с хипертриглицеридемия ( $>2,25$  mmol/L) средното намаление на триглицеридите беше 36%. При тези проучвания пациентите с триглицериди  $>4$  mmol/L (350 mg/dL) бяха изключени.

В Многоцентровото 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 доза-зависимия принцип Simvastatin 40 и 80 mg дневно намалиха 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 аполипротеин A-I с 8 и 11% (плацебо: 4%), съответно.

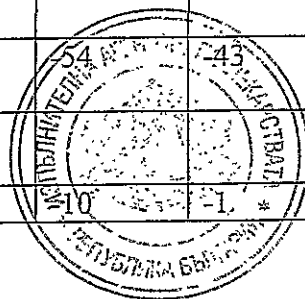
#### Хипертриглицеридемия (Fredrickson тип IV хиперлипидемия)

Резултатите от анализа на подгрупата, включваща пациенти с Fredrickson тип IV хиперлипидемия са представен в Таблица 2. И двете проучвания са двойно-слепи, плацебо-контролирани; едното беше "crossover" проучване и включващо плацебо и Simvastatin 40 и 80 mg дневно, другото беше паралелно проучване, сравняващо плацебо и Simvastatin 20, 40 и 80 mg дневно. Всяка група на лечение включваше приблизително 30 пациента. Съответните базови стойности на тип IV пациентите в двете проучвания бяха: общ-С=279 (7,23) и 233 mg/dL (6,04 mmol/L); LDL-C=120 (3,11) и 100 (2,59); HDL-C=37 (0,96) и 35 (0,91); TG=435 (4,93) и 441 (5,01); VLDL-C=99 (2,56) и 94 (2,44); не-HDL-C=243 (6,29) и 198 (5,13).

Таблица 2

Проучвания върху тип IV хиперлипидемия  
Среден процент на промяна от изходните нива

	Общ-С	LDL-C	HDL-C	TG*	VLDL-C*	не-HDL-C
<u>Crossover</u> <u>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	-43	-43
<u>Паралелно</u> <u>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 пациена 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 средните изходни стойности бяха: 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).

Таблица 3

6- седмичен, понижаващ- липидите ефект на simvastatin при тип III хиперлипидемия  
Среден процент на промяна от изходните нова

	общ-С	LDL-C*	HDL-C	TG	VLDL-C*	не-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 хиперхолестеролемия

В контролирано клинично проучване 12 пациента от 15 до 39 годишна възраст с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия получаваха simvastatin 40 mg дневно като единична доза или в 3 разделени дози, или 80 mg дневно в 3 разделени дози. Средното намаление на LDL-C за дозата от 40 mg и 80 mg беше съответно 14% и 25%. Един пациент с липсваща LDL-C рецепторна функция имаше намаление на LDL- холестерола с 41% при доза 80 mg.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Simvastatin е неактивен лактон, който in vivo веднага се хидролизира до съответната b-хидрокси киселина, L-654,969, ефективен инхибитор на HMG-CoA редуказата. Инхибирането на HMG-CoA редуказата е основа за изпробване при фармакокинетични изследвания на метаболитите на b- хидрокси киселината (активни инхибитори) и следвайки основната хидролиза, активни плюс латентни инхибитори (всички инхибитори). И двата са измерими в плазмата след прилагане на simvastatin.

При изследване с <sup>14</sup>C-означен simvastatin под формата на капсули (5x20) са приложени 100 mg (20mCi), които се разпределят в кръвта, урината и фекациите. 13% от радиоактивността се възстановява в урината и 60% във фекациите. Последното показва еквивалентите на абсорбираното лекарство отделено в жлъчката, както и





неабсорбираното лекарство. По-малко от 0,5% от дозата се възстановява в урината като инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Инхибиторите в плазмата наброяват 14% и 28% (активни и всички инхибитори) от AUC на общата радиоактивност, което показва, че множеството от наличните химични видове с неактивни или слаби инхибитори.

Както simvastatin, така и L-654,969 са свързани с протеините на човешката плазма (95%). Главните метаболити на simvastatin, които са намират в човешката плазма са L-654,969 и четири допълнителни активни метаболита. Наличността на L-654,969 в циркулацията на организма след прилагане на орална доза simvastatin се изчислява чрез използването на т. н. reference доза L-654,969; тя е измерена на по-малко от 5% от дозата. По аналогия с модела при кучетата, simvastatin се абсорбира добре и преминава през екстензивна първоначална екстракция в черния дроб, който е първично място на действие, с последваща екскреция на лекарствени еквиваленти от жлъчката. Следователно, наличността на активно лекарство в общата циркулация е малка.

При изследвания с пропорционалност на дозите, с използвани дози от 5, 10, 20, 60, 90 и 120 mg simvastatin, с увеличаването на дозата е нямало съществени отклонения от линейността на AUC на инхибиторите в общата циркулация. В съответствие с бързата фаза, плазменият профил на инхибиторите не е бил афектиран, когато simvastatin е прилаган непосредствено преди хранене.

Фармакокинетичните свойства на единична и многократни дози simvastatin показва, че не настъпва кумулиране на лекарството след многократно дозиране. Във всички от горепосочените фармакокинетични изследвания, максималната плазмена концентрация на инхибиторите настъпва 1,3 до 2,4 часа след дозата.

При изследване на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min), плазмените концентрации на всички инхибитори след единична доза от свързани с HMG-CoA редуктазата инхибитори са били 2 пъти по-високи от тези при здрави доброволци.

В едно проучване на 12 здрави доброволци максималната доза simvastatin 80 mg нямаше ефект върху метаболизма на изследваните CYP3A4 субстрати midazolam и erythromycin. Това показва, че simvastatin не е инхибитор на CYP3A4 и ето защо не се очаква да влияе върху плазмените нива на други лекарства, които се метаболизират от CYP3A4.

Въпреки че не е напълно изяснен механизмът, cyclosporine повишава AUC на simvastatin acid, вероятно в резултат от части на инхибирането на CYP3A4.

Рискът от миопатия се увеличава при високи плазмени нива на HMG-CoA редуктаза-инхибиторната активност. HMG-CoA редуктаза-инхибиторната активност може да се повиши от мощните инхибитори на CYP3A4 и да се повиши риска от миопатия (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Миопатия / Рабдомиолиза и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Оралната LD50 на simvastatin при мишки е приблизително 3,8g/kg, а при плъхове приблизително 5 g/kg.



Прилагането на високи дози simvastatin и свързаните с него аналози за болшинството от животинските видове проявява спектър от промени в няколко тъкани. Тези промени не са неочаквани, имайки предвид използваните големи дози, силата на тези лекарства в инхибирането на мевалонатния синтез, важната роля на таргет- ензима в осъществяване на клетъчната хомеостаза. Обширни сведения свързани с няколко от тези промени показват, че те представляват преувеличение на биохимичния ефект на тези лекарства в самия край на отговарящата на дозата крива. Така, морфологичните промени в черния дроб на плъхове, хиперплазията на сквамозния епител на предната стена на стомаха на плъхове и мишки и хепатотоксичността при зайци, всички те са показали, че са директно свързани с инхибирането на HMG-CoA редуктазата.

Открити са катаракти при изследвания на кучета третирани с високи дози simvastatin, макар и при малък брой случаи. Докато няма ясна корелация между големината на серумното липидно понижаване и серумното развитие на катарактите, се наблюдава логическа връзка между високите серумни нива на лекарството и развитието на катаракта със simvastatin и свързаните с него инхибитори на HMG-CoA редуктазата.

Серумните нива (изразени като абсолютни инхибитори) при кучета получаващи минимална катарактогенична доза simvastatin от 50 mg/kg дневно са 5 пъти по- високи от тези, за които човекът получава максималната предвиждана терапевтична доза от 1,6 mg/kg (на базата на доза 80 mg дневно за човек с тегло 50 kg).

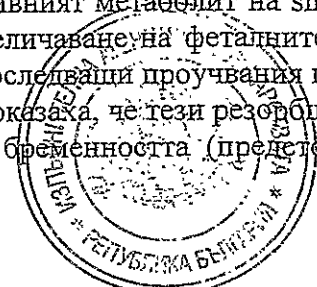
Повишени серумни трансминази се наблюдават при кучета получаващи simvastatin. Те се появяват или като хронично слабо покачване на нивото, или като преходни ензимни нарушения, при приблизително 10-40% от кучетата приемащи това лекарство. Нито едно от кучетата получили тези трансминазни покачвания не е показало никакви болестни симптоми; нито едно от трансминазните покачвания не е прогресирало до нива свързани с явни чернодробни некрози, независимо от продължителността на приемане на лекарството. Не са открити никакви хистопатологични промени в черния дроб на нито едно куче получаващо simvastatin.

Тестикуларна дегенерация е наблюдавана при две независими изследвания на кучета третирани със simvastatin. Специални изследвания за по- нататъшно определяне природата на тези промени са нямали успех, защото ефектите са едва възпроизведими и не са свързани с дозата, серумните холестеролни нива или продължителността на лечението. Simvastatin е предписван до две години за кучета в доза от 50 mg/kg дневно без никакви тестикуларни ефекти.

Скелетна мускулна некроза е наблюдавана при едно изследване на плъхове, на които е даван 90 mg/kg b.i.d., но това се оказва смъртоносна доза за плъховете.

#### ТОКСИЧНОСТ НА РЕПРОДУКТИВНОСТТА И РАЗВИТИЕТО

При максимално поносими дози, прилагани на плъхове и зайци, simvastatin не предизвиква фетални малформации и няма ефект върху фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие. Въпреки това, при плъхове орална доза от 60 mg/kg дневно хидроксилна киселина, фармакологично активният метаболит на simvastatin води до намаляване на телесното тегло на майката и увеличаване на феталните резорбции и скелетни малформации в сравнение с контролите. Последващи проучвания проведени при дози достигащи 60 mg/kg дневно с този метаболит показваха, че тези резорбции и скелетни малформации бяха следствие от токсичност на бременността (предстомашни лезии



свързване със загуба на тегло на майката), специфични за гризачите и е малко вероятно да се дължат на директен ефект върху развитието на фетуса. Въпреки че няма проведени проучвания със simvastatin, лечението на бременни плъхове с близък по структура HMG-CoA редуктазен инхибитор в дози от 80 и 400 mg/kg дневно (10 и 52 пъти надвишаващи максималната препоръчвана терапевтична доза, базирана на mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност), показва намаляване на феталните плазмени нива на mevalonate.

### ГЕНЕТИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ И КАНЦЕРОГЕННОСТ

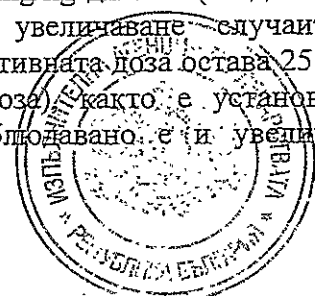
Като екстензивни батерии са проведени *in vitro* и *in vivo* генетични токсични тестове както върху simvastatin, така и върху съответстващата свободна киселина L-654,969. Те включват опити за микробни мутагенези, клетъчни мутагенези на бозайници, прекъсване на единична верига ДНК и тестове за хромозомни аберации. Резултатите от тези изследвания не дават доказателство за взаимно влияние на simvastatin или L-654,969 с генетичния материал на най- високо разтворимите нецитотоксични концентрации, тествани чрез *in vitro* опитни системи или на максимално допустимата доза, тествана *in vivo*.

При първоначалните изследвания върху карциногеността при плъхове и мишки са прилагани дози между 1 mg/kg дневно и 25 mg/kg дневно simvastatin. В нито една тъкан на мишките не са открити доказателства за туморни образувания свързани с лечението. Статистически значими (p<0,05) увеличения в случаите на тироидни фоликуларни клетъчни аденоми се наблюдават при женски плъхове, получаващи 25 mg/kg simvastatin дневно (16 пъти максималната препоръчвана човешка доза). Този доброкачествен тумор се появява само при женските плъхов; подобни промени не се наблюдават при мъжки плъхове или при женски плъхове, третирани с по- ниски дози (до 5 mg/kg дневно). Тези тумори представляват вторичен ефект, отговарящ на междинното увеличаване на клирънса на тироидния хормон при женски плъхове. Не са открити други статистически значими увеличения на случаите на други видове тумор на никои тъкани при плъхове получаващи simvastatin.

Данните от тези две изследвания показват, че хиперплазията на скамозния епител на предната стена на стомаха се появява при всякакви дози. Тези стомашни промени се дължат на анатомичната структура, която не е същата както при човека. Още повече, че идентични клетки, намерени в други области (например езофагиалното и аноректалното свързване на плъхове, мишки и кучета) не са засегнати.

Резултатите от 73- седмично изследване върху карциногеността при мишки получаващи simvastatin в дози до 400 mg/kg дневно (250 пъти препоръчаната човешка доза, изчислена за човек с тегло 50 kg) показват увеличаване случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, белодробни аденоми и аденоми на хардериалните жлези. При това изследване и от резултатите на първоначалното 92- седмично изследване върху карциногеността на мишки е установена неефективна доза 25 mg/kg дневно (16 пъти максималната препоръчвана човешка доза).

Резултатите от 106- седмично допълнително изследване върху карциногеността при плъхове получаващи simvastatin в дози от 50 mg/kg до 100 mg/kg дневно (31 до 63 пъти максималната препорачвана доза за човек) показват увеличаване случаите на хепатоцелуларната неоплазма, свързана с лечението. Неефективната доза остава 25 mg/kg дневно (16 пъти максимално препоръчаната човешка доза) както е установено в първоначалното изследване върху карциногеността. Наблюдавано е и увеличаване



случаите на тироидни хиперпластични увреждания; въпреки това, те не влияят върху човека, а са специфични за отделните вещества.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

<b>SIMVACOR 40 mg / tab</b>	
Butylated hydroxyanisole	0,08 NF, Ph.Eur.
Ascorbic acid	10,0 USP, BP
Citric acid monohydrate	5,00 USP, Ph. Eur.
Microcrystalline cellulose	20,00 NF, Ph. Eur.
Pregelatinized starch	40,0 NF, BP
Magnezium stearate	2,00 NF, Ph. Eur.
Lactose	283,00 NF, Ph. Eur.
Hydroxypropyl methylcellulose	3,30 NF, Ph.Eur.
Hydroxypropyl cellulose	3,30 NF, Ph. Eur.
Titanium dioxide	3,00 USP, E171, Ph. Eur.
Talc	1,20 USP, Ph. Eur.
Red ferric oxide	0,12 NF, E172

### **6.2 Физико- химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

24 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

SIMVACOR се съхранява при температура под 25°C.

SIMVACOR, както всички останали лекарства, се съхранява на място недостъпно за деца.

### **6.5 Данни за опаковката**

SIMVACOR се предлага в PVC/PVDC/Alu блистери, опаковани в картонена кутия, в следните количества в една опаковка: 3 блистера x 10 таблетки (30 таблетки).

### **6.6 Инструкции за употреба**

Няма такива.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Чайкафарма – Висококачествените таблетки, АД.

№1 бул. “Н.Й.Вапцаров” №1., 9000 Варна, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Ноември, 2005

