

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 1 от 13

1. Търговско име на лекарствения продукт:

SimvaHEXAL®
/СимваХЕКСАЛ®/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-15362-У 27.12.06

2. Количествен и качествен състав:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10, 20, 30 или 40 mg simvastatin.

707/03-10.06 *Mirza*

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма:

SimvaHEXAL® 10 mg: Таблетка филмирана - светлочервена, овална, двойноизпъкнала с делителна черта и надпис SIM 10 от едната страна

SimvaHEXAL® 20 mg: Таблетка филмирана - оранжева, овална, двойноизпъкнала с делителна черта и надпис SIM 20 от едната страна

SimvaHEXAL® 30 mg: Таблетка филмирана - бяла, овална, двойноизпъкнала с делителна черта и надпис SIM 30 от едната страна

SimvaHEXAL® 40 mg: Таблетка филмирана - червенокафява, овална, двойноизпъкнала с делителна черта и надпис SIM 40 от едната страна

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или комбинирана дислипидемия в допълнение към диетата, когато не е постигнат адекватен ефект само с диета и други нефармакологични мерки (физически упражнения и отслабване).

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диета и други липидопонижаващи средства (напр. LDL афереза) или ако такива не са подходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост при пациенти с изявено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерола като допълнение към средствата за повлияване на другите рискови фактори и друга кардиопротективна терапия (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

4.2. Дозировка и начин на приложение:

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

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която трябва да продължи и по време на лечението със simvastatin. Обичайната начална доза е 10-20 mg/ден, приети еднократно вечер. Пациенти, при които е нужно силно понижаване на LDL холестерола (до 45%) могат



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 2 от 13

да започнат с 20-40 mg дневно, еднократно вечер. Корекция на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави както е указано по-горе.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирани клинични проучвания препоръчителната доза simvastatin е 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно в 3 отделни дози - 20 mg сутрин, 20 mg на обяд и вечерна доза от 40 mg. При тези пациенти simvastatin трябва да бъде използван като допълнение към други липидопонижаващи средства (напр. LDL афереза) или ако такива не са налични.

Превенция на сърдечно-съдови заболявания

При пациенти под повишен риск от коронарно сърдечно заболяване (с или без хиперлипидемия) обичайната начална доза е 20-40 mg/ден еднократно вечер. Лекарствената терапия може да бъде започната едновременно с диета и физически упражнения. Корекция на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави както е указано по-горе.

Съпътстваща терапия

SimvaHEXAL® е ефективен при самостоятелно приложение или в комбинация със секвестранти на жлъчната киселина. Дозата simvastatin се приема 2 часа преди или най-малко 4 часа след секвестранта на жлъчни киселини.

Максималната препоръчителна доза при пациенти, приемащи циклоспорин, гемфиброзил, други фибрати (с изкл. на фенофибрат) или липидопонижаващи дози (≥ 1 g дневно) ниацин едновременно със simvastatin, не трябва да надвишава 20 mg/ден (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Бъбречна недостатъчност

При пациенти със средно тежка бъбречна недостатъчност не се налага понижаване на дозата simvastatin. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) приложението на дневни дози над 10 mg трябва да се прецени внимателно и, ако се счете за необходимо, лечението да бъде започнато с особено внимание.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима корекция в дозировката.

Деца и подрастващи (< 18 години)

Не са доказани сигурността и ефективността на simvastatin при деца и затова не се препоръчва приложение му в педиатрията.

4.3. Противопоказания:

- Свръхчувствителност към simvastatin или някое от помощните вещества
- Активно чернодробно заболяване или неизяснени постоянно повишени концентрации на серумните трансаминази
- Бременност и кърмене (вж. 4.6. Бременност и кърмене)
- Едновременно приложение на силни СYP3A4 инхибитори (итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, спаритромицин)



телитромицин и нефазодон (вж. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Миопатия/Рабдомиолиза

Simvastatin и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата понякога могат да причинят миопатия, проявена с мускулна болка, чувствителност или слабост, свързана със значително повишена креатининфосфокиназа (СРК) (повече от 10 пъти над нормалните стойности). Миопатията може понякога да приеме формата на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, вследствие на миоглобинурия и много рядко да завърши фатално. Рискът от миопатия расте с повишаване на HMG-CoA-редуктаза инхибиторната активност в плазмата.

Рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. Честотата им при клинични проучвания, при които пациентите са внимателно наблюдавани и са изключени лекарствени взаимодействия, е приблизително 0.03% при 20 mg, 0.08% при 40 mg и 0.4% при 80 mg.

Измерване на креатининкиназа

Креатининкиназа не трябва да се измерва след силно натоварване или при друга причина за повишаване на креатининкиназата, тъй като това затруднява интерпретацията на данните. При значително повишени стойности на креатининкиназата (повече от 5 пъти над нормалните) трябва да се извърши повторно измерване след 5-7 дни за потвърждаване на резултата.

Преди терапията

Всички пациенти, започващи терапия със simvastatin или тези, при които е повишена дозата, трябва да бъдат предупреждени за риска от миопатия и инструктирани да съобщават за всички необясними мускулни болки, чувствителност и слабост.

При пациенти, предразположени към рабдомиолиза е необходимо повишено внимание. Преди началото на терапията със simvastatin нивата на креатининкиназата трябва да бъдат измерени, за да се установят сравнителните базови стойности при следните случаи:

- Напреднала възраст (> 70 години)
- Бъбречно нарушение
- Нелекуван хипотиреоидизъм
- Наследствени мускулни нарушения в личната или фамилна анамнеза
- Анамнеза за мускулна интоксикация със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

При такива случаи трябва да се прецени риска и вероятната полза от лечението и се препоръчва клинично мониториране. Лечение със simvastatin трябва да се започва внимателно, ако пациентът е имал мускулни нарушения след лечение с фибрат или статин в миналото. Лечението не трябва да бъде започнато, ако нивата на креатининкиназата за значително повишени (5 пъти над нормалната стойност).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 4 от 13

По време на лечение

Ако по време на лечение със simvastatin се появят мускулна болка, слабост или крампи, трябва да се измерят нивата на креатининкиназата. Ако тези нива са значително повишени, без да е имало физическо натоварване (> 5 пъти над нормалната стойност), лечението със simvastatin трябва да се прекъсне. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват дневен дискомфорт, дори и при креатининкиназа с повишени нива до ≤ 5 пъти над нормата, трябва да се обмисли прекъсване на лечението. Ако се подозира миопатия по каквато и да е причина, лечението трябва да се преустанови.

Лечението със simvastatin трябва да бъде прекъснато няколко дни преди определена голяма хирургична интервенция или ако предстои важна интензивна медицинска или хирургическа намеса.

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

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значително повишен при едновременна употреба на simvastatin и мощни инхибитори на CYP3A4 (като itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV протеазни инхибитори, nefazodone), както и gemfibrozil, cyclosporine и danazol (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза нараства също при едновременна употреба с други фибрати, липидопонижаващи дози (≥ 1 g/ден) ниацин или при едновременна употреба на amiodarone или verapamil с високи дози simvastatin (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Има леко повишен риск при употреба на diltiazem с 80 mg simvastatin.

Следователно, относно CYP3A4 инхибиторите, употребата на simvastatin едновременно с itraconazole, ketoconazole, HIV- протеазни инхибитори, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone е противопоказано (вж. 4.3. Противопоказания и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Ако лечението с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin е неизбежно, терапията със simvastatin трябва да бъде преустановена по време на лечението. Необходимо е внимание, когато се комбинира simvastatin с някои други по-слаби инхибитори на CYP3A4: cyclosporine, verapamil, diltiazem (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Едновременната употреба на сок от грейпфрут и simvastatin трябва да се избягва.

Дозата на simvastatin не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо cyclosporine, danazol, gemfibrozil или липидопонижаващи дози (≥ 1 g/ ден) ниацин. Комбинираната употреба на simvastatin и gemfibrozil трябва да се избягва, освен ако ползите надвишават потенциалния риск. Съотношението полза/риск трябва да бъде внимателно преценено и при комбинирана употреба на simvastatin 10 mg дневно по други фибрати (с изкл. на фенофибрат), ниацин, циклоспорин или даназол. (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 5 от 13

Необходимо е повишено внимание при назначаване на фенофибрат със симвастатин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия, прилаган самостоятелно.

Комбинираната употреба на simvastatin в дози, по-високи от 20 mg дневно с amiodarone или verapamil трябва да се избягва, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от миопатия (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Ефекти върху черния дроб

При клинични проучвания, постоянни повишения (до > 3 пъти горната граница на нормата) в серумните трансаминази са възникнали при малък брой възрастни пациенти, приемали simvastatin. Обикновено при прекратяване на simvastatin нивата на трансаминазите се връщат бавно към изходните си стойности.

Препоръчително е тестовете за чернодробната функция да се провеждат преди започване на лечението и след това при индикации. Пациенти, титрирани до доза от 80 mg/ден, трябва да бъдат подложени на допълнителен тест преди титрирането, 3 месеца след титрирането до 80 mg и периодично след това (напр. на полугодие) през първата година на лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които се наблюдават повишени нива на серумните трансаминази, като при тези пациенти измерванията трябва да бъдат повторени незабавно и след това да се провеждат по-често. Ако трансаминазните нива покажат прогресия, особено ако се покачат до три пъти над нормалните стойности и са постоянни, приемът на лекарствения продукт трябва да се прекрати.

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

Както и при останалите липидопонижаващи агенти след терапия със simvastatin са съобщени умерени (< 3 пъти) повишения на серумните трансаминази. Тези промени се появяват скоро след започване на терапията със simvastatin и са преходни, без да бъдат съпътствани от никакви симптоми, налагащи прекратяване на лечението.

Продуктът съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Лап-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Фармакодинамични взаимодействия

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

При едновременно приложение на фибрати и ниацин (никотинова киселина 1 g/ден) със simvastatin се повишава риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Освен това има фармакокинетично взаимодействие с gemfibrozil, водещо до повишени плазмени нива на simvastatin (вж. допълнително фармакокинетични взаимодействия и 4.2. Дозировка и начин на приложение).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 6 от 13

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Когато simvastatin и fenofibrate се прилагат едновременно, няма доказателство, че риска от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните им рискове. За другите фибрати няма подходящи данни за лекарствена безопасност и фармакокинетика.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху simvastatin

Взаимодействия, включващи цитохром P450 3A4

Simvastatin е субстрат на цитохром P450 3A4 и силни инхибитори на цитохром P450 3A4 могат да засилят риска от миопатия чрез повишаване на нивата на HMG-CoA-редуктаза инхибиторната активност в плазмата по време на терапия със simvastatin. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, еритромицин, телитромицин, кларитромицин, HIV-протеазни инхибитори и нефазодон. Едновременното приложение с itraconazole води до повишаване нивата на simvastatin киселина (активният бета-хидроксиметаболит) повече от 10 пъти. Telithromycin води до повишаване нивата на simvastatin киселина 11 пъти.

Следователно употребата на simvastatin едновременно с itraconazole, ketoconazole, HIV- протеазни инхибитори, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone е противопоказано. Ако лечението с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin е неизбежно, терапията със simvastatin трябва да бъде преустановена по време на лечението. Необходимо е внимание, когато се комбинира simvastatin с някои други по-слаби инхибитори на CYP3A4: cyclosporine, verapamil, diltiazem (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Cyclosporine

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на cyclosporine особено с високи дози simvastatin (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Ето защо дозата на simvastatin не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с cyclosporine. Въпреки че механизмът не е напълно изяснен, cyclosporine повишава AUC на simvastatin киселина, което се дължи главно на инхибиране на CYP3A4.

Danazol

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на danazol с високи дози simvastatin (вж. 4.2. и 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil повишава AUC на simvastatin киселина с 1.9 пъти, което вероятно се дължи на инхибиране на глюкуронидирането (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 7 от 13

Amiodarone u verapamil

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на amiodarone и verapamil с високи дози simvastatin (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

При клинично проучване е съобщавана миопатия при 6% от пациентите, приемали 80 mg simvastatin и amiodarone.

Анализът на наличните клинични проучвания показва приблизително 1% случаи на миопатия при пациенти, получавали 40 или 80 mg simvastatin и verapamil. При фармакокинетично проучване, едновременното приложение с verapamil е довело до 2.3 пъти повишаване нивата на simvastatin киселина, което се дължи главно на инхибиране на CYP3A4. Ето защо дозата на simvastatin не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, приемащи в същото време amiodarone или verapamil, освен ако клиничната полза не надхвърля повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Diltiazem

Анализът на наличните клинични проучвания показва 1% честота на миопатията при пациенти, получаващи 80 mg simvastatin и diltiazem. Рискът от миопатия при пациенти, приемащи 40 mg simvastatin не е повишен при едновременна употреба с diltiazem (вж. 4.4 Специални предупреждения).

При фармакокинетично проучване, едновременното приложение с diltiazem е довело до 2.7 пъти повишаване нивата на simvastatin киселина, което се дължи главно на инхибиране на CYP3A4. Ето защо дозата на simvastatin не трябва да надвишава 40 mg дневно при пациенти, приемащи в същото време diltiazem, освен ако клиничната полза не надхвърля повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременното приложение на големи количества (над 1 l дневно) сок от грейпфрут и simvastatin води до 7-кратно повишаване нивата на simvastatin киселина. Прием на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и simvastatin вечер също води до 1.9 –кратно повишение. Ето защо приемът на сок от грейпфрут по време на лечението със simvastatin трябва да се избягва.

Перорални антикоагуланти

При две клинични проучвания, едно при здрави доброволци и едно при пациенти с хиперхолестеролемия, е установено, че дози от 20-40 mg/ден simvastatin потенцират умерено ефектите на кумариновите антикоагуланти. Протромбиновото време, определяно като INR (International Normalized Ratio), е било повишено от 1.7 до 1.8 в сравнителната група и от 2.6 до 3.4 при пациентите. Много рядко са съобщавани случаи на повишени INR. При пациенти, третирани с кумаринови производни, протромбиновото време трябва да се определя преди започване на терапията и често в началото на терапията със simvastatin, за да се гарантира, че няма значителна промяна в протромбиновото време. Веднъж документирано стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано през интервалите от време, обикновено препоръчвани за пациенти на кумарин. Ако дозата на simvastatin е увеличена или е спряно лечението, същите процедури трябва да бъдат повторени със



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 8 от 13

наблюдавани хеморагии или промени в протромбиновото време, свързани с лечението със simvastatin при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Ефекти на simvastatin върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Simvastatin не проявява инхибиторен ефект върху цитохром P450 3A4. Ето защо не се очаква да повлиява плазмените концентрации на вещества, метаболизиращи се чрез него.

4.6. Бременност и кърмене:

Бременност

Simvastatin е противопоказан при бременност (вж. 4.3. Противопоказания).

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания със simvastatin при бременни жени. Рядко се съобщават вродени аномалии след вътреутробно излагане на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. При анализ на приблизително 200 проследени във времето бременности, излагани през първия триместър на simvastatin или друг близък HMG-CoA-редуктазен инхибитор, честотата на вродени аномалии е сравнима с тази при общата популация. Броят на бременностите е статистически достатъчен, за да изключи 2.5-кратното или повече увеличение на вродените аномалии над базисната честота.

Въпреки липсата на доказателство, че честотата на вродените аномалии в поколенията на пациенти, приемащи simvastatin или друг близък HMG-CoA-редуктазен инхибитор се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението със simvastatin по време на бременност може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклероза се развива бавно и обикновено прекъсването на липидопонижаващото лечение по време на бременност би имало слабо влияние върху дърговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. По тези причини simvastatin не трябва да се използва при жени, които са бременни, възнамеряват да забременеят или за които се предполага, че са бременни. Лечението със simvastatin трябва да се прекрати по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. 4.3. Противопоказания).

Кърмене

Няма данни по отношение на екскрецията на simvastatin и неговите метаболити в майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в майчиното мляко и тъй като simvastatin може да доведе до сериозни нежелани ефекти върху детето, лечението с продукта не се препоръчва по време на кърмене (вж. 4.3. Противопоказания).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Simvastatin не оказва или оказва незначителен ефект върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това при шофиране или работа с машини трябва да се вземе предвид, че е съобщавана рядко забавеност в постмаркетинговите проучвания.



4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Честотата на следващите нежелани реакции, които са съобщавани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба, е категоризирана въз основа на оценка на широки, продължителни, плацебо-контролирани, клинични проучвания (HPS и 4S) със съответно 20 536 и 4 444 пациенти (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства). За HPS са отбелязани само сериозните нежелани реакции като миалгия, повишени серумни трансаминази и креатининкиназа. За 4S са отбелязани всички нежелани реакции, описани по-долу. Ако честотата при групата на simvastatin е по-малка или подобна на тази при плацебо и има подобни причинно свързани спонтанни съобщения, тези реакции се определят като "редки".

При HPS (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства) включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg/ден simvastatin (n=10 269) или плацебо (n=10 267), профилите на безопасност са сравними между пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg и пациентите, лекувани с плацебо повече от средните 5 години на проучването. Случаите на прекратяване на лечението са сравними (4.8% при пациенти, лекувани със simvastatin 40 mg и 5.1% при пациенти, лекувани с плацебо). Честотата на миопатия е < 0.1% при пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg. Повишени трансаминази (> 3 пъти над нормата, потвърдени с повторен тест) са възникнали при 0.21% (n=21) от пациентите, лекувани със simvastatin 40 mg в сравнение с 0.09 % (n=9) от пациентите, приемали плацебо.

Според честотата, нежеланите реакции се определят като:

Много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$, <1/10), нечести ($\geq 1/1000$, <1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000), много редки (<1/10 000, вкл. отделни случаи).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Редки: анемия

Нарушения на нервната система:

Редки: главоболие, парестезии, замаяност, периферна невропатия

Стомашно-чревни нарушения:

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

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит/жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: обрив, пруритус, алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Редки: астения



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 10 от 13

Рядко се съобщава изявен синдром на свръхчувствителност, включващ някои от следните признаци: ангиоедем, лупус-подобен синдром, polymyalgia rheumatica, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, фебрилитет, зачервяване, диспнея и отпадналост.

Изследвания:

Рядко: повишения на серумните трансминази (ALAT, ASAT и гама-глутамилтрансептидаза) (виж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), повишена алкална фосфатаза, повишени нива на серумната креатининкиназа (виж. 4.4).

4.9. Предозиране:

Съобщени са няколко случая на предозиране; максималната доза е 3.6 g. Пациентите са се възстановили без последствия. Няма специфичен антидот при предозиране, трябва да се предприемат симптоматични и поддържащи мерки.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори
АТС-код: С 10АА 01

След перорално приложение simvastatin, който е неактивен лактон, се хидролизира съответно до бета-хидроксикиселина, която има мощна инхибиторна активност върху HMG-CoA (3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А) редуктазата. Този ензим катализира конверсията на HMG-CoA до мевалонат, ранен и скоростоопределящ етап от биосинтезата на холестерола.

Simvastatin редуцира както нормалните, така и повишените нива на LDL холестерола. LDL се формират от липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизират главно чрез LDL рецепторите с висок афинитет. Механизмът по който simvastatin понижава LDL холестерола може да включва както намаляване на VLDL холестерола, така и индукция на LDL-рецепторите, което води до намаляване производството и повишаване катаболизма на LDL холестерола. Аполипопротеин В също спада значително по време на лечението със simvastatin. Освен това simvastatin повишава умерено HDL-холестерола и редуцира плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношението на общия холестерол към HDL холестерола и на LDL към HDL холестерола се намалява.

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

В проучването HPS (Проучване за коронарна протекция), са оценени ефектите от терапията със simvastatin при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години), с или без хиперлипидемия и с ИБС, друго оклузивно артериално заболяване или захарен диабет. В това проучване 10 269 пациенти са третирани със simvastatin 40 mg/ден и 10 267 пациенти са третирани с плацебо за средна продължителност от 5 години. Първоначално 6 793 пациенти (33%) са имали нива на LDL холестерола под 116 mg/dl, 5 063 пациенти (25%)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 11 от 13

между 116 mg/dl и 135 mg/dl, а 8 680 пациенти (42%) са имали нива по-високи от 135 mg/dl.

Лечението с 40 mg simvastatin дневно значително намалява общата смъртност (1328 или 12.9% за групата на simvastatin срещу 1507 или 14.7% за плацебо, $p=0.0003$), което се дължи на 18% намаление на смъртността от ИБС (587 или 5.7% срещу 707 или 6.9%, $p=0.0005$, абсолютна редукция на риска 1.2%). Редукцията на несърдечно-съдовата смърт не е стигнала статистическа значимост. Simvastatin също намалява риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател, включващ нефатален инфаркт на миокарда или коронарна смърт) с 27% ($p<0.0001$). Simvastatin намалява необходимостта от коронарни ревазуларизационни процедури (вкл. коронарен артериален байпас или перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика), както и от периферни и други некоронарни ревазуларизационни процедури с 30% ($p<0.0001$) и 16% ($p=0.006$), респективно. Simvastatin намалява риска от мозъчен инсулт с 25% ($p<0.0001$), което се дължи на 30% редуциране на исхемичния инсулт ($p<0.0001$). Освен това при подгрупата от пациенти с диабет simvastatin е редуцирал риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове, включително периферни ревазуларизационни процедури (хирургия или ангиопластика), ампутации на долните крайници или улкуси на краката с 21% ($p=0.0293$). Намалението на риска от съдови инциденти е сходно при различните подгрупи пациенти, включително тези без исхемична болест, но с мозъчно-съдова или периферна артериална болест, мъже и жени, под или над 70-годишна възраст при започване на проучването, с или без хипертония, и особено тези с LDL холестерол под 3.0 mmol/l при включване в проучването.

При клиничното проучване Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ефектът на терапията със simvastatin върху общата смъртност е бил оценен при 4 444 пациента с исхемична болест и базови стойности на тотален серумен холестерол от 212-309 mg/dl (5.5-8.0 mmol/l). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, пациенти със стенокардия или предишен миокарден инфаркт са третирани с диета, стандартни грижи и със simvastatin 20-40 mg/ден ($n=2.221$) или плацебо ($n=2.223$) за средна продължителност от 5.4 години. Simvastatin редуцира риска от обща смъртност с 30% (абсолютно редуциране на риска с 3.3%). Рискът от смъртност от ИБС е намален с 42% (абсолютно редуциране на риска с 3.5%). Simvastatin също е редуцирал риска от големи коронарни инциденти (смъртност от ИБС и клинично доказан и тих нефатален миокарден инфаркт) с 34%. Освен това simvastatin значително редуцира риска от фатални и нефатални мозъчно-съдови инциденти (инсулт или преходни исхемични атаки) с 28%. Не е била наблюдавана статистически значима разлика между групите относно некардиоваскуларната смъртност.

Първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия

При проучвания, сравняващи ефикасност и безопасност на simvastatin 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL холестерола е съответно 30, 38, 41 и 47%. При проучванията за simvastatin 40 mg и 80 mg при пациенти със смесена хиперлипидемия, средните понижения на триглицеридите са съответно 28 и 33% (плацебо: 23 и 28%), а повишения в HDL холестерола са съответно 13 и 16% (плацебо: 10 и 12%).



5.2. Фармакокинетични свойства:

Simvastatin е фармакологично неактивен лактон, който се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидрокси киселина, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се извършва главно в черния дроб; скоростта на хидролизата в плазмата е много ниска.

Резорбция:

Simvastatin се резорбира изцяло и се подлага на екстензивен first-pass метаболизъм. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвен поток. Черният дроб е първото място на действие на активната форма. Бионаличността на бета-хидрокси киселината в системното кръвообращение след перорална доза simvastatin е по-малко от 5% от дозата. Максимални плазмени концентрации на активните инхибитори се достигат около 1-2 часа след приложение на simvastatin. Приемът на храна не повлиява резорбцията. Фармакокинетиката на единично и многократно дозиране на simvastatin не показва кумулиране на продукта след многократно дозиране.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини на simvastatin и неговите метаболити е > 95%.

Елиминиране:

Simvastatin е субстрат на CYP 3A4 (вж. 4.3. Противопоказания и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Главните метаболити, открити в човешката плазма са бета-хидрокси киселина и четири допълнителни метаболита. След прилагане на перорална доза радиоактивен simvastatin на човек 13% от радиоактивността се екскретира в урината и 60% във фецеса за 96 часа. Количеството открито във фецеса представя резорбираните еквиваленти на продукта, екскретирани с жлъчката както и нерезорбирания продукт. След интравенозна инжекция на бета-хидрокси киселина, нейният полуживот е средно 1.9 часа. Средно само 0.3% от iv доза е екскретирана в урината като инхибитор.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Конвенционалните проучвания при животни относно фармакодинамиката, хроничната токсичност, генотоксичност и карциногенност не показват други рискове за пациента освен очакваните, които са свързани с фармакологичния механизъм. При максимално поносими дози при плъхове и зайци, simvastatin не е предизвикал фетални малформации и не е повлиял фертилитета, репродуктивната функция или неонаталното развитие.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Сърцевина на таблетката:

Pregelatinised starch

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline

Butylhydroxyanisole (E320)

Ascorbic acid (E300)

Citric acid monohydrate (E330)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SimvaHEXAL® 10, 20, 30, 40 mg

стр. 13 от 13

Magnesium stearate

Филмово покритие:

Hypromellose

Talc

Titanium dioxide (E171)

Ferric oxide, yellow (E172) (при SimvaHEXAL® 10, 20 mg)

Ferric oxide, red (E172) (при SimvaHEXAL® 10, 20, 40 mg)

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение:

Да се съхранява при температури под 30 °C!

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката:

Блистери от алуминиево/PVC фолио.

Оригинална опаковка, съдържаща 30 таблетки.

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални инструкции за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Germany

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

Юли 2005

