

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simgal® 10 mg

Simgal® 20 mg

Simgal® 40 mg

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SIMGAL® 10 mg

Simvastatin 10 mg в 1 обвита таблетка

SIMGAL® 20 mg

Simvastatin 20 mg в 1 обвита таблетка

SIMGAL® 40 mg

Simvastatin 40 mg в 1 обвита таблетка

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към У-11488/У-11489;  
разрешение за употреба № У-11490/03.10.05

681/03.09.05 *Милка*

За помощните вещества виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

SIMGAL® 10 mg: бледорозови обвити таблетки с лещовидна форма и гладка повърхност без петна.

SIMGAL® 20 mg: розови обвити таблетки с лещовидна форма наполовина вдлъбнати от едната страна.

SIMGAL® 40 mg: тъмно розови обвити таблетки с лещовидна форма наполовина вдлъбнати от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато ефекта от диетата и други нефармакологични подходи (напр. физически упражнения, намаление на телесното тегло) са недостатъчно ефективни.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диетата и други понижаващи липидите средства или ако лечението с такива средства е незадоволително.

##### Предотвратяване на сърдечно-съдови усложнения

Намаление на сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при пациенти с изразена сърдечно-съдова атеросклероза или захарен диабет с нормални или повишени нива на холестерол, като допълнително средство за коригиране на други рискови фактори и друго предпазващо сърцето лечение (виж раздел 5.1.).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката е 5-80 mg дневно перорално като еднократна доза вечер. Приспособяване на дозировката, ако е необходимо, трябва да се направи през интервали не по-малко от 4 седмици до максимална доза от 80 mg приложена като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg се препоръчва да се прилага само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечно-съдови усложнения.

#### Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и това трябва да продължи по време на лечението със Simgal®. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно приложена като еднократна доза вечер. При пациентите нуждаещи се от голямо намаление на LDL-холестерола (повече от 45%) може да се започне с еднократна доза от 20-40 mg дневно вечер. Приспособяване на дозировката, ако е необходимо, може да се направи както е посочено по-горе.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване препоръчаната дозировка на simvastatin е 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно разделена в 3 отделни дози по 20 mg, 20 mg и доза от 40 mg вечер. Simgal® трябва да се използва като допълнение към други понижаващи липидите средства (напр. LDL apheresis) при тези пациенти или ако не е използвано такова лечение.

#### Предотвратяване на сърдечно-съдови усложнения

Обикновено дозата на Simgal® е 20-40 mg дневно приложена като еднократна доза вечер при пациенти с висок риск от коронарно заболяване на сърцето (CHD, със или без хиперлипидемия). Лечението с препарата може да започне едновременно с диета и физическо натоварване. Приспособяване на дозировката, ако е необходимо, трябва да се направи както е посочено по-горе.

#### Едновременно лечение

Simgal® е ефективен при самостоятелно приложение или в комбинация с остатъци на жлъчни киселини. Дозирането на препарата трябва да става > 2 часа преди или > 4 часа след прилагането на остатъци на жлъчните киселини.

При пациенти вземащи циклоспорин, гемфиброзил, други фибрати (с изключение на фенофибрат) или понижаващи липидите дози ( $\geq 1$  g/дневно) на никотинова киселина едновременно със Simgal®, то дозата на Simgal® не трябва да надвишава 10 mg дневно. При пациенти вземащи амиодарон или верапамил едновременно със Simgal®, то дозата на Simgal® не трябва да надвишава 20 mg дневно (виж раздели 4.4. и 4.5).

#### Дозировка при бъбречна недостатъчност

Не е необходимо приспособяване на дозата при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението с дози по-високи от 10 mg дневно трябва внимателно да се преценява и ако е необходимо предпазливо да се приложат.

#### Употреба при по-възрастни пациенти

Не е необходимо приспособяване на дозировката.

#### Употреба при деца и възрастни

Не е установена ефикасността и безопасността от използването при деца под 18 годишна възраст. Затова Simgal® не се препоръчва за употреба в педиатричната практика.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество на продукта или към някое от помощните вещества

- Остро чернодробно заболяване или неясно постоянно увеличение на серумните трансминази
- Бременност и кърмене (виж раздел 4.6.)
- Едновременно прилагане на силни инхибитори на СYP3A4 (напр. итраконазол, кетоназол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (виж раздел 4.5.)

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

##### Миопатия/рабдомиолиза

Simvastatin подобно на другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата понякога предизвикват миопатия, проявяваща се с болка и слабост в мускулите с креатин киназа (СК) около 10 пъти над горната граница на нормата. Миопатията понякога протича под формата на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност и вторично миоглобинурия и много рядко са наблюдавани смъртни случаи. Рискът от миопатия се увеличава от високите нива на HMG-CoA инхибираща редуктазата активност в плазмата.

Рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозово зависим. Случаите при клинични проучвания, в които пациентите бяха внимателно мониторирани и някои лекарствени взаимодействия бяха изключени, бяха около 0,03% при доза 20 mg, 0,08% при 40 mg и 0,4% при 80 mg.

##### Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да бъде измервана след изморително физическо натоварване или при наличие на някаква приемлива алтернативна причина за увеличение нивото на СК, тъй като това го прави трудно за интерпретиране. Ако нивата на СК са значимо увеличени над нормалните (> 5 пъти от горната граница на нормата) нивата трябва да бъдат измерени отново 5-7 дни по-късно за потвърждение на резултатите.

##### Преди лечението

Всички пациенти започващи лечение със Simvastatin или чиято доза се увеличи трябва да бъдат уведомени за риск от миопатия и веднага да каже ако има някаква необяснима болка, умора или слабост в мускулите.

Повишено внимание се налага при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. С оглед да се установи изходното ниво трябва нивото на СК да бъде измерено преди започване на лечението в следните случаи:

- По-възрастни (на възраст над 70 години)
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите
- Предишна анамнеза за мускулна токсичност със статини или фибрати
- Злоупотреба с алкохол

При тези състояния трябва да се прецени риска от лечението спрямо евентуалната полза като се препоръчва клинично мониториране. Ако пациентът е имал предишно мускулно заболяване от лечението с фибрати или статини, то лечението с друг представител от тази фармакотерапевтична група трябва да се започне с повишено внимание. Ако нивата на СК са значимо увеличени спрямо изходните (> 5 пъти над горната граница на нормата), то лечението не трябва да започва.

##### По време на лечението

Ако се наблюдават болка, слабост или крампи на мускулите докато пациентът се лекува със статини, то неговите нива на СК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са значимо увеличени ( $> 5$  пъти над горната граница на нормата) при липсата на изморително физическо натоварване, то лечението трябва да се спре. Ако мускулните симптоми са сериозни и причиняват дискомфорт през деня дори ако нивата на СК са  $< 5$  пъти над горната граница на нормата, то може да се обсъди прекратяване на лечението. Ако има съмнение за миопатия поради някаква друга причина, лечението трябва да се прекрати.

Ако симптомите се овладеят и нивата на СК се възстановят до нормата може да се обсъди въвеждането отново на продукта или въвеждането на алтернативен продукт от групата на статините в най-ниската доза при строго мониториране.

Лечението със Simvastatin трябва да бъде временно спряно няколко дни преди провеждането на голяма хирургическа намеса или когато настъпи някакъв голям медицински или хирургичен проблем.

Мерки за намаляване на риска от миопатия причинен от лекарствени взаимодействия на продукта (виж раздел 4.5.)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава значително при едновременното използване на simvastatin със силни инхибитори на CYP3A4 (такива като итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, нефазодон), както и гемфиброзил и циклоспорин (виж раздел 4.2.).

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава значително още при едновременното използване на други фибрати, на понижаващи липидите дози ( $\geq 1$  g/дневно) никотинова киселина или при едновременната употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози на simvastatin (виж раздел 4.2. и 4.5.). Съществува също леко повишен риск и при използването на дилтиазем със simvastatin 80 mg.

Следователно, относно инхибиторите на CYP3A4, използването на simvastatin едновременно с итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори и нефазодон е противопоказано (виж раздели 4.3. и 4.5.). Ако лечението с итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да бъде избегнато, то лечението със simvastatin трябва да бъде преустановено в хода на лечението. Освен това се налага повишено внимание, когато се комбинира simvastatin с някои други по-слаби инхибитори на CYP3A4: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж раздели 4.2. и 4.5.). Трябва да се избягва едновременното приемане на сок от грейпфрут и simvastatin.

Дозата на simvastatin не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти получаващи лечение едновременно със циклоспорин, гемфиброзил или понижаващи липидите дози ( $\geq 1$  g/дневно) никотинова киселина. Комбинираното използване на гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако ползата надвишава увеличените рискове от тази лекарствена комбинация. Ползата от комбинираното използване на simvastatin 10 mg дневно с други фибрати (с изключение на фенофибрат), никотинова киселина или циклоспорин трябва внимателно да се прецени спрямо евентуалните рискове от тези комбинации (виж раздели 4.2. и 4.5.).

С повишено внимание трябва да се предписва фенофибрат със simvastatin, тъй като всяко едно от тези средства може да предизвика миопатия, когато се прилага самостоятелно.

Комбинираното използване на simvastatin в дози по-високи от 20 mg дневно с амиодарон или верапамил трябва да се избягва, освен ако клиничната полза надвишава повишаването на риска от миопатия (виж раздели 4.2. и 4.5.).

#### Ефекти върху черния дроб

При клинични проучвания е наблюдавано постоянно увеличение (до > 3 пъти над горната граница на нормата) на серумните трансминази при няколко възрастни пациенти, които са получавали simvastatin. Когато прилагането на simvastatin се прекъсне или спре при тези пациенти, то нивата на трансминазите обикновено се понижават бавно до нивата преди лечението.

Препоръчва се показателите на чернодробната функция да се изследват преди лечението и след това, когато е клинично показано. Пациентите тествани на доза от 80 mg трябва допълнително да бъдат изследвани преди тестването, 3 месеца след тестването на доза от 80 mg и периодично след това (напр. два пъти в годината) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се отдели на пациентите, които развиват повишени нива на серумните трансминази и при тези пациенти измерванията трябва веднага да се повторят и след това трябва да се извършват по-често. Ако нивата на трансминазите показват данни за прогресия и по-специално, ако те са повишени до 3 пъти над горната граница на нормата и се запазват, тогава simvastatin трябва да се спре.

Продуктът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират солидни количества алкохол.

Както при другите средства понижавачи липидите е наблюдавано умерено (< 3 пъти от горната граница на нормата) увеличение на серумните трансминази след лечение със simvastatin. Тези промени се появяват скоро след започване на лечението със simvastatin, често са преходни, не са съпроводени с никакви симптоми и не се налага прекъсване на лечението.

Пациентите имащи редки наследствени проблеми като непоносимост към глюкоза, Lapp дефицит на лактоза или намалена глюкозо-галактозна резорбция в червата не трябва да вземат този лекарствен продукт.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Фармакодинамични взаимодействия

*Взаимодействия с лекарствени продукти понижавачи липидите, които могат да предизвикат миопатия, когато се прилагат самостоятелно*

Рискът от миопатия включително рабдомиолиза се увеличава по време на едновременно прилагане с фибрати и никотинова киселина ( $\geq 1g$  дневно). Допълнително има фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до увеличение на плазмените нива на simvastatin (виж по-долу Фармакокинетични взаимодействия и раздели 4.2. и 4.4.). Когато simvastatin и фенофибрат се прилагат едновременно няма данни, че рискът от миопатия надвишава сумата от рисковете взети поотделно за всяко едно от двете лекарства. Няма налични фармакокинетични данни и задоволителен фармаковиджилънс за други фибрати.

##### Фармакокинетични взаимодействия

*Ефекти на други лекарствени продукти върху simvastatin*

#### *Взаимодействия включващи CYP3A4*

Simvastatin е субстрат за цитохром P450 3A4. Силните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване концентрацията на инхибиращата активност на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечението със simvastatin. Такива инхибитори включват итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори и нефазодон. Едновременното прилагане на итраконазол води до повече от 10 пъти увеличено излагане на кисел simvastatin (активният бета-хидрокси кисел метаболит). Телитромицин предизвиква 11 пъти увеличено излагане на кисел simvastatin.

Затова е противопоказана комбинацията с итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да бъде избегнато, то лечението със simvastatin трябва да се преустанови по време на курса на лечение. Повишено внимание трябва да се оказва, когато комбинираме simvastatin с някои други по-слаби инхибитори на CYP3A4: циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж раздели 4.2. и 4.4.).

#### *Циклоспорин*

Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното прилагане на циклоспорин особено с по-високи дози на simvastatin (виж раздели 4.2. и 4.4.).

Затова дозата на simvastatin не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти получаващи едновременно лечение със циклоспорин. Макар, че механизмът не е напълно изяснен циклоспоринът увеличава площта под кривата на киселия simvastatin, което вероятно се дължи отчасти на инхибиране на CYP3A4.

#### *Гемфиброзил*

Гемфиброзил увеличава площта под кривата на киселия simvastatin с 1.9 пъти, което вероятно се дължи на инхибиране на пътя на глюкурониране (виж раздели 4.2. и 4.4.).

#### *Амиодарон и верапамил*

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно прилагане на амиодарон или верапамил с по-високи дози на simvastatin (виж раздел 4.4.). При едно текущо клинично проучване миопатия е била наблюдавана при 6% от пациентите получили simvastatin 80 mg и амиодарон.

Анализът на наличните клинични проучвания показва около 1% случаи на миопатия при пациенти получили simvastatin 40 mg или 80 mg и верапамил. При фармакокинетично проучване едновременното прилагане с верапамил води до 2.3 пъти увеличение на киселия simvastatin, което се дължи отчасти на инхибиране на CYP3A4. Затова дозата на simvastatin не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти получаващи едновременно лечение с амиодарон или верапамил, освен ако клиничната полза надвишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

#### *Дилтиазем*

Анализът на наличните клинични проучвания показва около 1% случаи на миопатия при пациенти получили simvastatin и дилтиазем. Рискът от миопатия при пациенти вземащи simvastatin 40 mg не се увеличава при едновременното приемане на дилтиазем (виж раздел 4.4.). При фармакокинетично проучване едновременното прилагане с дилтиазем води

до 2.7 пъти увеличение на киселия simvastatin, което се дължи предимно на инхибиране на CYP3A4. Затова дозата на simvastatin не трябва да надвишава 40 mg дневно при пациенти получаващи едновременно лечение с дилтиазем, освен ако клиничната полза надвишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

#### *Сок от грейпфрут*

Сок от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременното приемане на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и simvastatin води до 7 пъти увеличение на киселия simvastatin. Приемането на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и на simvastatin вечер също води до 1.9 пъти увеличение. Затова трябва да се избягва приемането на сок от грейпфрут по време на лечение със simvastatin.

#### *Перорални антикоагуланти*

При две клинични проучвания - едното на здрави доброволци и другото на пациенти с хиперхолестеролемия - прилагането на simvastatin 20-40 mg дневно умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време се повишава от изходното 1.7 до 1.8 и от 2.6 до 3.4 при проучванията съответно на здрави доброволци и пациенти. Много редки случаи са наблюдавани на увеличени нива на протромбиновото време. При пациенти вземащи кумаринови антикоагуланти протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на лечението със simvastatin и достатъчно често по време на ранната фаза на лечението, за да сме сигурни, че не се наблюдават значими промени в протромбиновото време. Веднъж определено като постоянно протромбиновото време то може да бъде мониторирано през интервали препоръчвани за пациентите вземащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на simvastatin се промени или прекрати трябва да се повтори подобна процедура. Лечението със simvastatin не е свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти невземащи антикоагуланти.

#### *Ефект на simvastatin върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти*

Simvastatin няма инхибиращ ефект върху цитохром P450 3A4. Затова не се очаква simvastatin да повлияе плазмените концентрации на вещества метаболизиращи се посредством цитохром P450 3A4.

## **4.6. Бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Simgal® е противопоказан по време на бременност (виж раздел 4.3.).

Безопасността на продукта не е установена при бременни жени. Не са провеждани контролирани клинични проучвания на бременни жени. Рядко са наблюдавани вродени аномалии след вътрематочно излагане на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Един анализ обаче на едно проспективно проучване върху около 200 случаи на бременност след прилагане на simvastatin по време на първите три месеца на бременността или на друг подобен HMG-CoA редуктазен инхибитор бе установено, че случаите на вродени аномалии бяха сравними с тези наблюдавани при общото население. Този брой на случаите с бременност бе статистически достоверен да изключи 2.5 пъти или по-голямо увеличение на вродените аномалии над нормално наблюдаваните случаи.

Въпреки липсата на доказателство, че случаите с вродени аномалии в потомството на пациенти вземали simvastatin или друг сроден HMG-CoA

редуктазен инхибитор се различават от тези наблюдавани при общото население, то лечението на майките със simvastatin може да намали нивата на мевалоната в плода, който е прекурсор в биосинтезата на холестерола. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено спирането на лекарствените продукти понижаващи липидите по време на бременността би имало малък ефект върху продължителността на риска свързан с първична хиперхолестеролемия. По тези причини Simgal® не трябва да се използва при жени които са бременни, предстои им да станат бременни или има съмнение, че са бременни. Лечението със Simgal® трябва да се преустанови по време на бременността или докато се определи дали жената не е бременна.

#### *Кърмене*

Не е известно дали simvastatin или неговите метаболити се излъчват в кърмата на хора. Тъй като много лекарствени продукти се излъчват в кърмата на хора и поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции, то жените вземащи Simgal® не трябва да кърмят своите деца.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Simgal® не повлиява или незначително повлиява способността за шофиране или работа с машини. Когато се управляват моторни превозни средства или се работи с машини обаче трябва да се има предвид, че макар и рядко е наблюдаван световъртеж.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на нежеланите ефекти наблюдавани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба са категоризирани на основата на оценката от честотата на случаите при големи, продължителни, контролирани с плацебо клинични проучвания включващи HPS и 4S с 20,536 и 4,444 пациенти респ. (виж раздел 5.1.). При HPS бяха наблюдавани само сериозни случаи с нежелани ефекти като миалгия, повишение на серумните трансаминази и СК. При 4S всички наблюдавани случаи с нежелани ефекти са посочени по-долу. Ако честотата на случаите при simvastatin при тези проучвания бяха по-малко или сходни с тези при плацебо, то тези случаи на нежелани ефекти се катогеризират като "редки".

При HPS (виж раздел 5.1.) с участието на 20,536 пациенти лекувани със simvastatin 40 mg дневно (n = 10,269) или плацебо (n = 10,267) профилът на безопасност бе сравним между пациентите лекувани със simvastatin 40 mg дневно и пациентите лекувани с плацебо при средно над 5 годишно проучване. Честотата на спиране на лечението поради странични ефекти бе сравним (4.8% при пациентите лекувани със simvastatin 40 mg в сравнение с 5.1% при пациентите лекувани с плацебо). Случаите на миопатия бяха < 0,1% при пациентите лекувани със simvastatin 40 mg. Увеличение на трансаминазите (> 3 пъти от горната граница на нормата потвърдено с повторно изследване) се наблюдава при 0.21% (n = 21) от пациентите лекувани със simvastatin 40 mg в сравнение с 0.09% (n = 9) при пациентите лекувани с плацебо.

Честотата на случаите с нежелани ефекти са подредени в зависимост от следното: много чести (> 1/10), чести ( $\geq 1/100$ , < 1/10), нечести ( $\geq 1/1,000$ , < 1/100), редки ( $\geq 1/10,000$ , < 1/1,000), много редки (< 1/10,000) включващи отделни съобщения.

#### Нарушения на лимфната система и кръвта

Редки: анемия



#### Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, парестезии, световъртеж, периферна невропатия

#### Стомашно-чревни нарушения

Редки: запек, коремни болки, метеоризъм, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

#### Нарушения на черния дроб и жлъчката

Редки: хепатит/жълтеница

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, сърбеж, алопеция

#### Нарушения на скелетната мускулатура, костите и сухожилията

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

#### Общи нарушения и състояние в мястото на прилагане

Редки: астения

Очевидно синдрома на свръхчувствителност е наблюдаван рядко и включва някои от следните случаи: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, увеличение на ESR, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, втрисане, зачервяване, диспнея и неразположение.

#### Изследвания:

Рядко: увеличение на серумните трансаминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, глутамил транспептидаза) (виж раздел 4.4. Ефекти върху черния дроб), увеличение на алкалната фосфатаза, увеличени нива на серумната СК (виж раздел 4.4.).

#### **4.9.Предозиране**

Досега са наблюдавани малко случаи на предозиране. Максималната доза е 3.6 g. Всички пациенти се възстановяват без последствия. Няма специфично лечение в случай на предозиране. В такива случаи се предприемат симптоматични и поддържащи процедури.

### **5.ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1.Фармакодинамични свойства**

##### *Фармакотерапевтична група:*

HMG-CoA редуктазни инхибитори

АТС код: C10AA01

Simvastatin след перорално приемане, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб съответно до бета-хидрокси кисела форма имаща силна активност при инхибиране на HMG-CoA редуктазата (3-хидрокси-3-метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат - ранно лимитиращо звено в биосинтезата на холестерола.

Установено е, че simvastatin намалява нормалния и увеличения LDL-холестерол. LDL се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира преобладаващо от високо афинитетния LDL-рецептор. В механизма на понижаващия LDL ефект на simvastatin могат да участват намаление на концентрацията на VLDL - холестерола и индуцирането на LDL

рецептора, което води до намалена продукция и повишен катаболизъм на LDL-холестерола. Аполипопротеин В също се понижава съществено по време на лечение със simvastatin. Допълнително simvastatin умерено увеличава HDL-холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношението на общия холестерол спрямо HDL-холестерола и на LDL-холестерола спрямо HDL-холестерола се намалява.

#### Висок риск от коронарна болест на сърцето (CHD) или съществуваща коронарна болест на сърцето

При проучване за предпазване на сърцето (HPS) ефектите от лечението със simvastatin бяха оценени при 20,536 пациенти (на възраст 40-80 години) с или без хиперлипидемия и с коронарна болест на сърцето, с друго оклузивно артериално заболяване или захарен диабет. При това проучване 10,269 пациенти бяха лекувани със simvastatin 40 mg дневно и 10,267 пациенти бяха третирани с плацебо при средна продължителност от 5 години. Изходно 6,793 пациенти (33%) имаха LDL-холестерол под 3,0 mmol/l; 5,063 пациенти (25%) имаха нива между 3,0 и 3,5 mmol/l и 8,680 пациенти (42%) имаха нива по-високи от 3,5 mmol/l.

Лечението със simvastatin 40 mg дневно в сравнение с плацебо значимо намалява риска на смъртността (1,328 [12,9%] за лекуваните със simvastatin пациенти спрямо 1,507 [14,7%] за пациентите приемащи плацебо ( $p = 0.0003$ ); намаление с 18% на честотата на коронарна смърт (587 [5,7%] спрямо 707 [6,9%]  $p = 0.0005$ ; намаление на абсолютния риск на 1,2%). Намалението на несъдовата смъртност е статистически незначимо. Simvastatin намалява още риска от коронарни усложнения (нефатален миокарден инфаркт или смърт от CHD) с 27% ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin намалява нуждата от извършването на процедури свързани с коронарна реваскуларизация (включващи байпас на коронарната артерия или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) и периферни и други некоронарни процедури на реваскуларизация с 30% ( $p < 0,0001$ ) и 16% ( $p = 0.006$ ) респ. Simvastatin намалява риска от удар с 25%

( $p < 0,0001$ ) отдадено на 30% намаление на исхемичния пристъп ( $p < 0,0001$ ). Допълнително в подгрупата пациенти с диабет simvastatin намалява риска от развитието на усложнения от страна на големите кръвоносни съдове, включващи периферни процедури на реваскуларизация (операция или ангиопластика), ампутация на долен крайник или язви на краката с 21% ( $p = 0.0293$ ). Пропорционалното намаление на честотата на случаите бе сходно при всяка една от проучените подгрупи пациенти включително тези без коронарно заболяване, но които са имали мозъчно-съдово или заболяване на периферните артерии, мъже и жени на възраст под или над 70 години включени в проучването с наличие или липса на хипертония като за отбелязване е и тези с LDL-холестерол под 3.0 mmol/l включително.

При Скандинавското проучване относно преживяемостта със simvastatin (4S) ефектът от лечението със simvastatin върху общата смъртност бе оценен при 4,444 пациенти със CHD и изходен общ холестерол 5.5-8.0 mmol/l. При това мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо и контролирано с плацебо проучване пациентите с исхемична болест на сърцето или предишен инфаркт на миокарда (MI) бяха лекувани с диета, стандартни грижи, simvastatin 20-40 mg дневно ( $n = 2,221$ ) или плацебо ( $n = 2,223$ ) при средна продължителност от 5.4 години. Simvastatin намалява риска от смърт с 30% (абсолютният риск намалява с 3.3%). Рискът от смърт при CHD намалява с 42% (намаление на абсолютния риск с 3.5%). Simvastatin намалява също риска от тежки коронарни инциденти

( смърт от CHD + болнично доказан и неизявен и нефатален инфаркт на миокарда) с 34%. Освен това simvastatin значимо намалява риска от фатални + нефатални мозъчно-съдови инциденти (мозъчен удар и преходни исхемични пристъпи) с 28%. Няма статистически значима разлика между групите по отношение на смъртността от несърдечно-съдов произход.

#### Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

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

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Simvastatin е неактивен лактон, който бързо се хидролизира in vivo до съответния бета-хидроксикисел метаболит - силен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се осъществява главно в черния дроб, докато хидролизата в кръвната плазма при хора е много бавна.

#### Резорбция

При хора simvastatin се резорбира добре и претърпява изразен "first-pass" ефект в черния дроб. Извличането в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е главното място на действие на активната форма. Наличието на бета-хидроксикиселина в общото кръвообращение след приема на орална доза simvastatin бе установено, че е по-малко от 5% от приетата доза. Максимална плазмена концентрация на активните инхибитори се достига около 1-2 часа след прилагането на simvastatin. Едновременният прием на храна не повлиява резорбцията.

Фармакокинетиката на еднократни и многократни дози simvastatin показва, че не се наблюдава кумулиране на лекарствения продукт след прилагане на многократни дози.

#### Разпределение

Свързването на simvastatin и неговия метаболит с плазмените протеини е > 95%.

#### Елиминиране

Simvastatin е субстрат за CYP3A4 (виж раздели 4.3. и 4.5.). Основните метаболити на simvastatin са бета-хидроксикиселина и четири допълнителни активни метаболити. След приемането на орална доза радиоактивен simvastatin на хора 13% от него се излъчва с урината и 60% с фекалиите в продължение на 96 часа. Възстановеното количество във фекалиите представлява резорбирания лекарствен продукт еквивалентно на екскретирания в жлъчката както и на нерезорбирания лекарствен продукт. След интравенозно инжектиране на метаболита бета-хидроксикиселина неговият плазмен полуживот е средно 1.9 часа. Средно само 3% от интравенозната доза се екскретира с урината както инхибиторите.

#### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на обичайните проучвания на експериментални животни свързани с фармакодинамиката, кумулативната токсичност, генотоксичност и канцерогенност няма други рискове за пациента които могат да бъдат очаквани от гледна точка на фармакологичния механизъм на продукта. В максимално поносими дози на плъхове и зайци simvastatin не предизвиква

малформации на плода и няма ефекти върху фертилитета, репродуктивната функция или развитието на новородените.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Ascorbic acid, butylated hydroxyanisole, citric acid monohydrate, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, magnesium stearate, lactose monohydrate, Opadry OY-B 34915 розов (Simgal® 10 mg), Opadry OY-B 34917 розов (Simgal® 20 mg) и Opadry AMG 80 W36564 кафяв (Simgal® 40 mg).

### **6.2. Несъвместимости**

Не са установени.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални предпазни мерки за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C в оригиналната опаковка с оглед да се предпази от светлина и влага.

### **6.5. Естество и съдържание на опаковката**

AL/PVC/PVDC блистер, листовка за пациента, картонена кутия.

Размер на опаковката: 28 таблетки и 84 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

### **6.6. Указания за употреба, манипулиране и освобождаване**

Няма специални изисквания.

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Ostravska 29, 747 70 Opava-Komarov, Czech Republic

## **8. Регистрационен номер**

## **9. Дата на разрешението за употреба/Дата на подновяване на разрешението за употреба**

## **10. Дата на редакция на текста**

BG12/2004

