

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEOSIMVA
НЕОСИМВА

| |
|---|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА |
| <i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i> |
| Към РУ <u>И-1578-81</u> / <u>13.02.2008</u> |
| Одобрено: <u>8 / 22.11.07</u> |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

НЕОСИМВА съдържа съответно 10, 20, 40 и 80 mg Симвастатин (*Simvastatin*) като активна съставка. (За помощните вещества виж раздел 6.1)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични 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 мозъчно-съдова болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС, *Simvastatin* е показан за:

- Намаляване на общата смъртност чрез намаляване смъртността от ИБС;
- Намаляване на риска от големи съдови инциденти (нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, мозъчни инсулти или реваascularизационни процедури);
- Намаляване на риска от големи коронарни инциденти (нефатален инфаркт на миокарда или коронарна смърт);
- Намаляване на риска от мозъчен инсулт;
- Намаляване на необходимостта от коронарни реваascularизационни процедури (аорто-коронарен байпас и перкутанна коронарна интервенция);
- Намаляване на необходимостта от периферни и други некоронарни реваascularизационни процедури;
- Намаляване на риска от хоспитализация по повод на стенокардия.

При пациенти с диабет, *Simvastatin* е показан за намаляване на риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове (периферни реваascularизационни процедури, ампутации на долни крайници или улкуси на краката).

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

Пациенти с хиперлипидемия

Simvastatin е показан в добавка към диетата за намаляване повишените нива на общия холестерол (общ-С) и LDL-С, триглицеридите (TG) и аполипопротеин В (apo-B), и за увеличаване на високоплътния холестерол (HDL-С) при пациенти с първична



хиперхолестеролемия, включваща хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (Fredrickson Тип IIa) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (Fredrickson Тип IIb), когато повлияването от съответната диета или други нефармакологични средства е недостатъчно. Simvastatin понижава съотношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.

- Simvastatin е показан за лечение на пациенти с хипертриглицеридемия (Fredrickson Тип IV хиперлипидемия),
- Simvastatin е показан за лечение на пациенти с първична дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемия).
- Simvastatin е показан също в добавка към диетата и други недietetични мерки за лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия за намаляване повишените нива на общия-С, LDL-С, apo-B.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката на simvastatin 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 максимална 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 хиперлипидемия), т.е. пациенти с диабет, анамнеза за инсулт или друга мозъчно-съдова болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС, обичайната начална доза на simvastatin е 40 mg веднъж дневно вечер. Медикаментозното лечение може да се започне едновременно с диета или физически 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 Simvastatin и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лечението със Simvastatin.

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

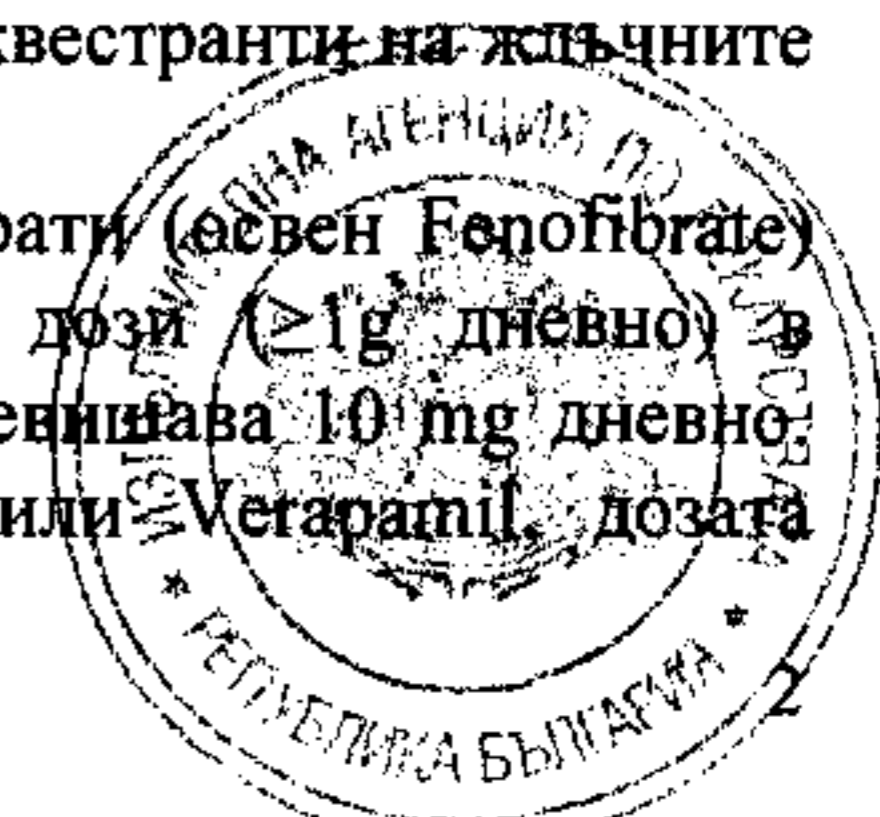
Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Препоръчваната доза за пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е Simvastatin 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно в 3 отделни дози – от 20 mg, 20 mg, и вечерна доза от 40 mg. Simvastatin 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

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

При пациенти, приемащи Cyclosporine, Gemfibrozil, други фибрати (освен Fenofibrate) или Niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ($\geq 1g$ дневно) в комбинация със Simvastatin, дозата Simvastatin не трябва да превишава 10 mg дневно. При пациенти, приемащи Simvastatin заедно с Amiodarone или Verapamil, дозата



Simvastatin не бива да превишава 20 mg дневно (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Миопатия/рабдомиолиза и Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Дозировка при бъбречна недостатъчност

Тъй като Simvastatin 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 <30ml/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 предупреждения и предпазни мерки при 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 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: Itraconazole, Ketoconazole, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или Nefazodone, особено при по-високи дози Simvastatin (виж по-долу 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, 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 (≥ 1 g/ден), 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 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, Други лекарствени взаимодействия; 5.2 Фармакологични свойства, Фармакокинетични свойства)



Amiodarone или Verapamil, при едновременна употреба с високи дози Simvastatin: (виж 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие, Други лекарствени взаимодействия).

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 тази връзка трябва да се има предвид следното:

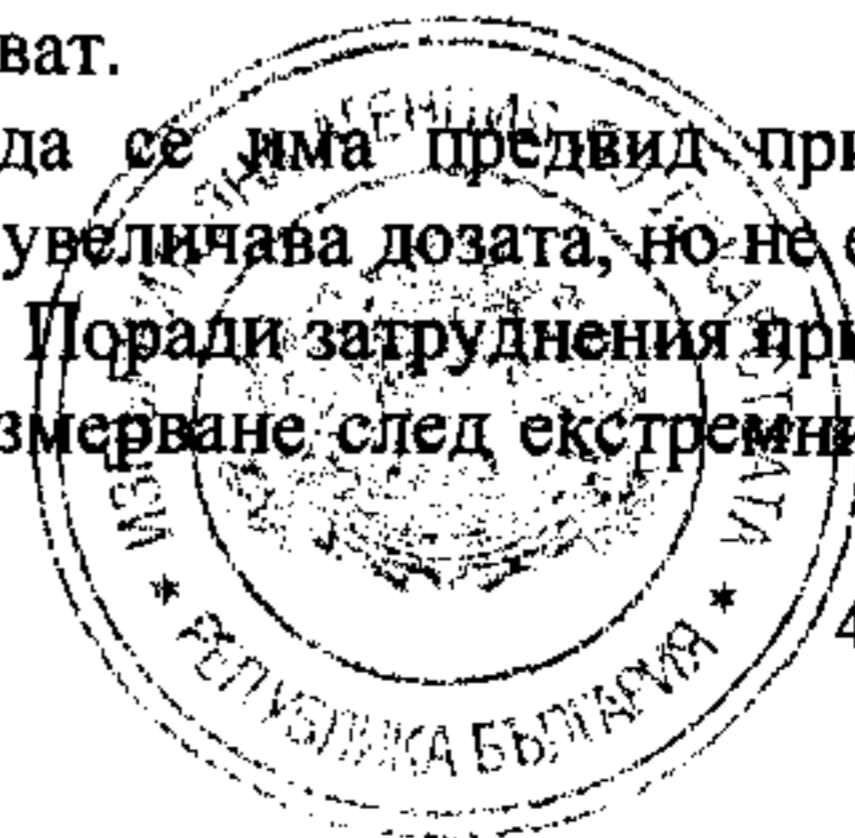
- Употребата на Simvastatin съвместно с мощни инхибитори на CYP3A4 (като Itraconazole, Ketoconazole, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или Nefazodone, следва да се отбягва). Ако не може да се избегне терапията с Itraconazole, Ketoconazole, Erythromycin, Clarithromycin или Telithromycin, то Simvastatin следва временно 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.

- 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 (>1g/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 LDL-C, но може да се постигне по-нататъшно намаление на серумните триглицериди и увеличение на HDL-C.

- 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.

- 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 на 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-киназата 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 увеличената креатинин-киназа 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 покачването ѝ.

- Много от пациентите, които са развили рабдомиолиза при терапия със Simvastatin, са имали комплицирана анамнеза, включително предшестваща бъбречна недостатъчност, обикновено като следствие 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 насложи някакво съществено остро хирургично или друго медицинско състояние.

- 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 хипотирозидизъм, с фамилен или персонален 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 различни 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 спаднали 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.

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 персistirат, прилагането на лекарството трябва да се прекрати.

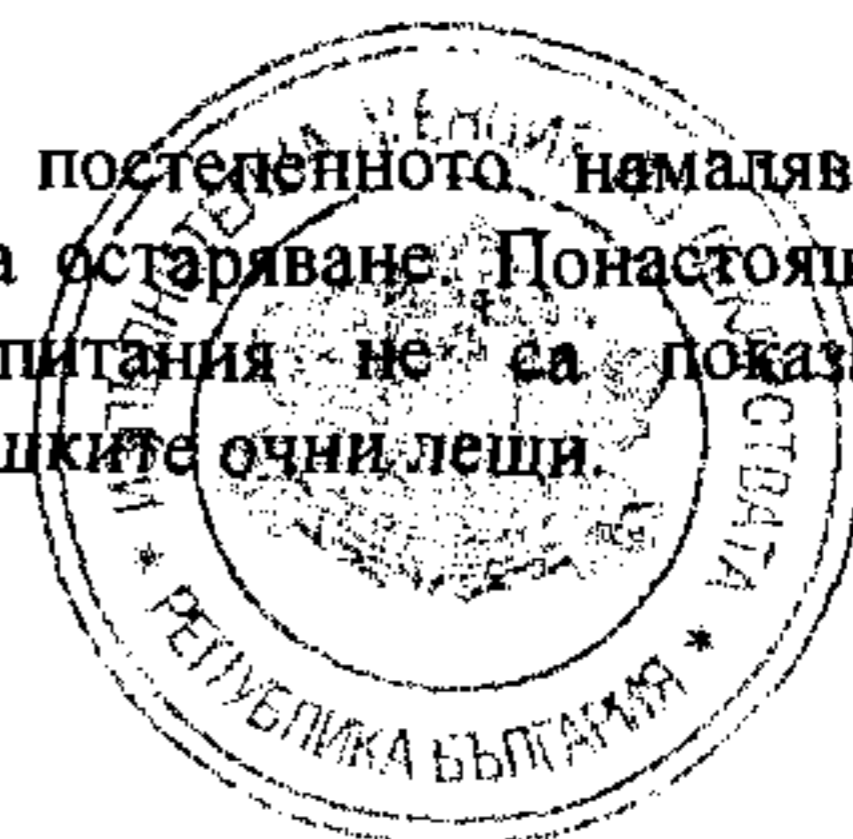
Препаратът трябва да се прилага особено внимателно при пациенти, които употребяват големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Активни чернодробни заболявания или неизяснено покачване на трансминазите са противопоказания за употребата на Simvastatin.

Както и при други липидопонижаващи препарати, се съобщава за умерени (по-малко от 3 пъти над горната граница на нормата) покачвания на серумните трансминази 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 изпитания не са показали неблагоприятни странични ефекти на Simvastatin върху човешките очни лещи.

Употреба в педиатрията



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

Употреба в старческа възраст

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

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозно-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство. В състава на помощните вещества има лактоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

CYP3A4 взаимодействия

Simvastatin се метаболизира от CYP 3A4, но няма CYP3A4 инхибираща активност; поради това не се очаква Simvastatin да повлиява плазмените концентрации на други лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4. Мощни инхибитори на CYP3A4 (изброени по-долу) увеличават риска от миопатия чрез забавяне елиминацията на Simvastatin (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Миопатия/Рабдомиолиза и 5.2. Фармакологични свойства, Фармакокинетични свойства).

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

Рискът от миопатия се увеличава и от следните понижавачи липидите лекарствени продукти, които не са мощни инхибитори на CYP3A4, но могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Миопатия/Рабдомиолиза). Когато Simvastatin и Fenofibrate се прилагат заедно, не е доказано, че рискът от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните им рискове.

Други лекарствени взаимодействия

Cyclosporine: Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременен прием на Cyclosporine, особено с високи дози Simvastatin (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Миопатия/Рабдомиолиза и 5.2. Фармакологични свойства, 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 предпазни мерки при употреба, Миопатия/рабдомиолиза).

Diltiazem: Пациентите, които приемат едновременно Diltiazem и Simvastatin 80mg имат леко увеличен риск от миопатия (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни 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 лекарства, които се метаболизират от CYP3A4. Ефектът на обичайната консумация (една 250-милилитрова 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 предпазни мерки при употреба, Миопатия/рабдомиолиза).

Кумаринови производни

При клинични проучвания е установено, че Simvastatin 20-40 mg дневно умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти. При пациенти, взимачи 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 процедурира по същия начин. Терапията със Simvastatin не е свързвана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не взимат антикоагуланти.

Propranolol

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

Digoxin

Едновременното прилагане на Simvastatin и Digoxin 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 Digoxin.

Друга придружаваща терапия

В клинични проучвания Simvastatin е прилаган едновременно с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE), бетаблокери, диуретици, нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), без доказателство за клинично значими неблагоприятни взаимодействия.

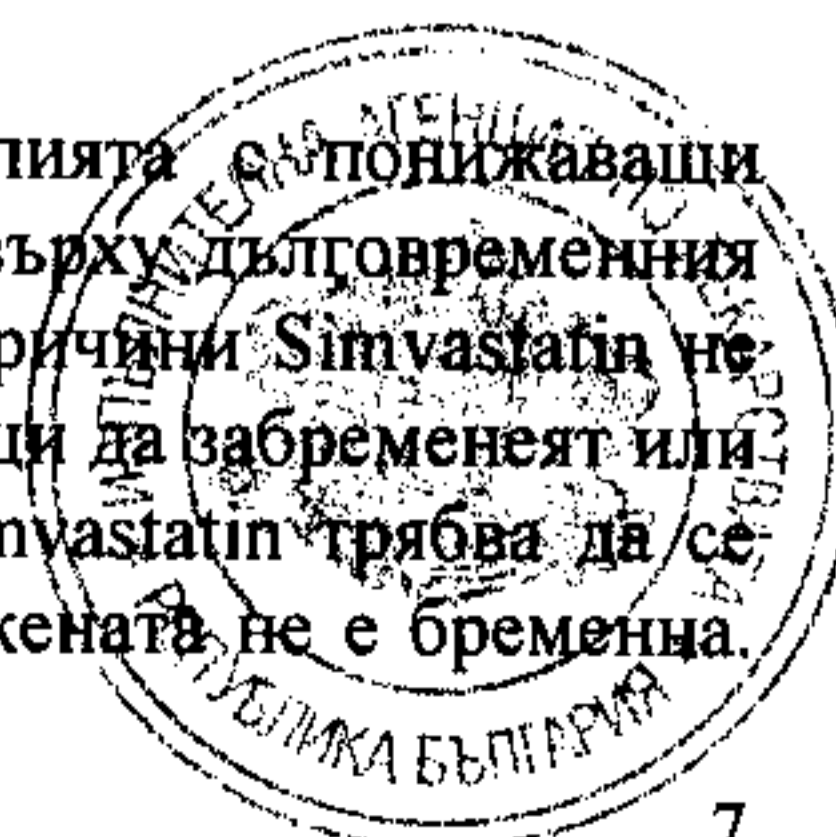
4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Simvastatin 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 вътрематочно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори.

Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на терапията с понижавачи липидите лекарства по време на бременност има малко влияние върху дълговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини Simvastatin не трябва да се използва при бременни жени, при жени, възнамеряващи да забременеят или тези, за които се предполага, че са бременни. Лечението със Simvastatin 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. (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

Simvastatin общо взето се понася добре; по-голямата част от известните нежелани реакции са леки и преходни.

При контролираните клинични проучвания, проведени преди пускането на оригиналния препарат на пазара, наблюдаваните нежелани реакции, настъпващи с честота 1% или повече и преценени от изследователя като възможно, вероятно или сигурно свързани с лекарството са били абдоминална болка, констипация и флатуленция. Други нежелани реакции, настъпили в 0,5-0,9% от пациентите, са били астения и главоболие. За появата на миопатия се съобщава рядко.

Следните допълнителни нежелани реакции са били наблюдавани при неконтролирани клинични проучвания или при ежедневна употреба: гадене, диария, обрив, диспепсия, пруритус, алоpecia, 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: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, фоточувствителност, температура, зачервяване, диспнея и отпадналост.

Отклонения в лабораторните показатели

За значително и персистиращо покачване на серумните трансаминази се съобщава рядко. Има съобщения и за повишаване стойностите на алкалната фосфатаза и на г-глутамил транспептидазата. Отклоненията във функционалните чернодробни проби са леки и преходни. Съобщава се за покачване нивата на серумната креатинкиназа (СК), освободена от скелетните мускули (виж 4.4 Специални предупреждения и 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, пеккопения и пурпура.

4.9 Предозиране

Има съобщения за няколко случая на предозиране със simvastatin; 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Simvastatin е специфичен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензимът, който катализира конвертирането на HMG-CoA в мевалонат. При терапевтичните 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 Simvastatin 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.

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 редуцията на концентрацията на VLDL-холестерола, така и индукцията на LDL-рецептора, довеждайки до намалено произвеждане и увеличен катаболизъм на LDL-C. По време на терапията със Simvastatin съществено спада и аполиппротеин В. Доколкото всяка частица LDL съдържа една молекула аполиппротеин В, а в останалите липопротеини има малко аполиппротеин, това предполага, че Simvastatin не просто причинява загубата 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 е установено чрез клинични и патологични изследвания, както и чрез множество експерименти с животни. Епидемиологичните изследвания са установили, че високият общ-С и апо-В са рискови фактори за исхемична болест на сърцето, докато високият HDL-C и апо А-1 са свързани с намален риск.

5.2 Фармакокинетични свойства

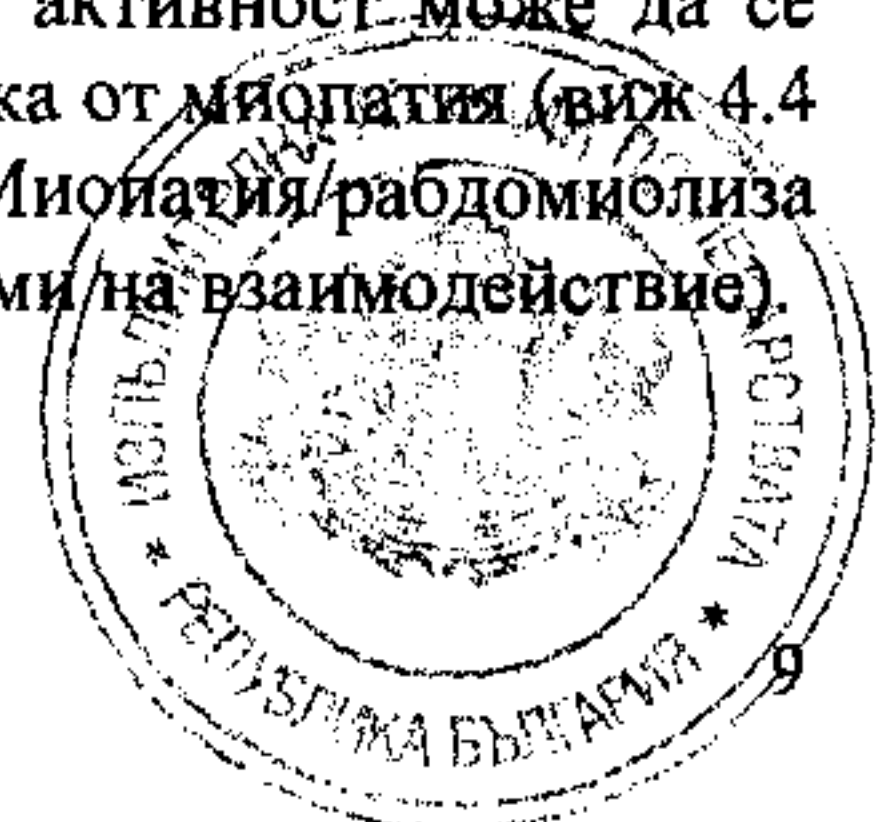
Simvastatin е неактивен лактон, който *in vivo* веднага се хидролизира до съответната *b*-хидрокси киселина, L-654, 969, ефикасен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Инхибирането на HMG-CoA редуктазата е основа за изпробване при фармакокинетични изследвания на метаболитите на *b*-хидрокси киселината (активни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

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.

Въпреки че не е напълно изяснен механизмът, Cyclosporine повишава AUC на Simvastatin acid вероятно в резултат от части на инхибирането на CYP 3A4.

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 предпазни мерки при употреба, Миопатия/рабдомиолиза и 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

5.3 Предклинични данни за безопасност



Оралната LD50 на Simvastatin при мишки е приблизително 3,8 g/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 пред вид използваните големи дози, силата на тези лекарства в инхибирането на мелавонатния 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте (нишесте 1500), аскорбинова киселина, лимонена киселина монохидрат, бутилиран хидроксил анизол, магнезиев стеарат, опадри 20A54692 pink.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Две години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от поливинилхлорид/алуминиево фолио. 14 или 28 таблетки в блистер. 1, 2 или 3 блистера в картонена кутия.

6.6 Инструкции за употреба

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕО БАЛКАНИКА ЕООД
Ул. "Земляне" 35
София 1618
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР



9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2007 г.

