

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**ZOCOR<sup>†</sup> FORTE (ЗОКОР ФОРТЕ) 40 mg филмирани таблетки.**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**ZOCOR FORTE съдържа 40 mg симвастатин (*simvastatin*) като активна съставка.

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 283.0 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Розова филмирана таблетка с форма на капсула и с надпис '543' от едната и "80" от другата страна.

**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 мозъчносъдова болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС, ZOCOR FORTE е показан за:

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

<sup>†</sup> Запазена марка на MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2064 / 14.05.08
Одобрено:	16 / 15.04.08



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

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

### ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ

- ZOCOR FORTE е показан в добавка към диетата за намаляване на повишените нива на общия холестерол (общ-С) и LDL-С, триглицеридите (TG) и аполипопротеин В (апо-В), 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. Вследствие, ZOCOR FORTE понижава съотношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.
- ZOCOR FORTE е показан за лечение на пациенти с хипертриглицеридемия (Fredrickson Тип IV хиперлипидемия).
- ZOCOR FORTE е показан за лечение на пациенти с първична дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемия).
- ZOCOR FORTE е показан също в добавка към диетата и други недиеетични мерки за лечение на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия за намаляване на повишените нива на общия-С, LDL-С, апо-В.

### ДЕЦА С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

ZOCOR FORTE е показан в добавка към диетата за намаляване нивата на общия-С, LDL-С, TG и апо-В, при младежи и девойки поне една година след първата им менструация, на възраст от 10 до 17 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ).

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировката на ZOCOR 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 цереброваскуларна болест, периферна съдова болест или с доказана ИБС, обичайната начална доза на ZOCOR FORTE е 40 mg веднъж дневно вечер. Медикаментозното лечение може да се започне едновременно с диета или упражнения.



### ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ (КОИТО НЕ СА ВКЛЮЧЕНИ В ПО-ГОРНАТА РИСКОВА КАТЕГОРИЯ)

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, преди прилагането на ZOCOR, и спазването на тази диета трябва да продължи и по време на лечението със ZOCOR.

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 ZOCOR. Трябва да се извърши коригиране на дозата, ако е необходимо, както е показано по-горе.

### ПАЦИЕНТИ С ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

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

ZOCOR е ефективен самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини. При пациенти, приемащи cyclosporine, danazol, gemfibrozil, или други фибрати (освен fenofibrate) или ниацин (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g дневно) в комбинация със ZOCOR, дозата ZOCOR не трябва да превишава 10 mg дневно. При пациенти, приемащи ZOCOR заедно с amiodarone или verapamil, дозата ZOCOR не бива да превишава 20 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5)

### ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Тъй като ZOCOR не претърпява значима бъбречна екскреция, не е необходима корекция на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) дози, превишаващи 10 mg дневно, трябва внимателно да бъдат обсъдени и ако се приеме, че са необходими, да бъдат прилагани с голямо внимание (вж. точка 5.2).

### ДОЗИРОВКА ПРИ ДЕЦА (ОТ 10 ДО 17 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ) С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛИСТЕРОЛЕМИЯ.

Препоръчителната, обичайна, начална доза е 10 mg веднъж дневно, приемана вечер. Препоръчителният дозов интервал е 10-40 mg дневно, максималната препоръчителна доза е 40 mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуални, според целта на терапията (вж. точка 5.1)



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към който и да е компонент на този препарат.
- Активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

### 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 на нивата на креатинкиназата (СК) повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата. Миопатията понякога приема формата на рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, и в редки случаи е настъпвал фатален изход. Рискът от миопатия може да се увеличи при високи нива на HMG-CoA - редуктазно инхибиторната активност в плазмата.

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

**Мощни инхибитори на CYP3A4 като**, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, , telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или nefazodone, особено при по-високи дози simvastatin (вж. точки 4.5 и 5.2)

#### Други лекарствени продукти:

**Gemfibrozil и/или други фибрати (освен fenofibrate), niacin (никотинова киселина) в намаляващи линните дози ( $\geq 1$  g/ден), особено с по-високи дози simvastatin (вж. точка 4.5).** Когато simvastatin и fenofibrate се прилагат заедно, не е доказано, че рискът от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните им рискове.

Cyclosporine или danazol особено с големи дози simvastatin (вж. точки 4.5 и 5.2)

**Amiodarone или verapamil, при едновременна употреба с високи дози simvastatin (вж. точка 4.5).** В текущо клинично проучване е докладвана миопатия при 6% от пациентите, получаващи 80 mg simvastatin и amiodarone.

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

**Fusidic acid:** При пациенти, приемащи едновременно fucidic acid и simvastatin може да има повишен риск от миопатия (вж. точки 4.5 и 5.2)



Niacin (> 1 g/дневно): вж. точка 4.5

**Както и при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозо-зависим.** В базата данни от клинични проучвания, при които 41,050 пациенти са били лекувани със ZOCOR, като 24,747 (приблизително 60%) са били лекувани в продължение поне на 4 години, случаите на миопатия са били приблизително 0.02%, 0.08% и 0.53% съответно за 20, 40 и 80 mg дневна доза. При тези проучвания пациентите са били внимателно наблюдавани и някои взаимодействия си лекарствени продукти са били изключени.

Следователно:

1. Употребата на simvastatin съвместно с мощни инхибитори на CYP3A4 (като itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или nefazodone, следва да се отбягва). Ако не може да се избегне терапията с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin, то simvastatin следва 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.
2. Дозата simvastatin не трябва да надхвърля 10 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно cyclosporine, danazol, gemfibrozil, или други фибрати (освен fenofibrate) или niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози (> 1 g/ден). Едновременната употреба на simvastatin с gemfibrozil следва да се избягва, освен ако ползата е вероятно да надхвърли по-високия риск от тази лекарствена комбинация. Ползата от употребата на simvastatin при пациенти получаващи други фибрати (освен fenofibrate), niacin или cyclosporine или danazol трябва внимателно да бъде преценена спрямо риска от тези комбинации. Предписването на fenofibrate или niacin (> 1 g/дневно) 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. Комбинации от фибрати или niacin със ~~никои~~ дози simvastatin са били използвани без миопатия в малки, краткотрайни, клинични проучвания с внимателно проследяване на пациентите.
3. Дозата simvastatin не трябва да надхвърля 20 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно amiodarone или verapamil. Употребата на simvastatin в дози, по-високи от 20 mg дневно едновременно с amiodarone или verapamil следва да се избягва, освен ако клиничната полза е вероятно да надхвърли по-високия риск от миопатия.
4. Пациенти, приемащи едновременно fusidic acid и simvastatin трябва стриктно да се проследяват. Може да се наложи временно спиране на терапията със simvastatin.
5. 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 креатинкиназата (СК) трябва да се измерват при пациенти с тези симптоми. Терапията с simvastatin следва да се преустанови веднага, ако се подозира или е диагностицирана миопатия. Присъствието на тези симптоми и/или нива на креатинкиназата 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 креатинкиназа отзвучават.

Периодично изследване нивата на креатинкиназата 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.

6. 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 нужда 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.

7. 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 фамилна или персонална анамнеза за наследствено мускулно заболяване или злоупотреба с алкохол). При тези състояния рискът от лечението трябва да се прецени спрямо вероятната полза от него. Такива пациенти заслужават стриктно мониториране.

### **ЧЕРНОДРОБНИ ЕФЕКТИ**

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

В 4S (вж. точка 5.1), броят на пациентите с увеличение на повече от една трансминаза до >3 пъти горната граница на нормата, през цялото време на проучването, не бил сигнификантно различен в групата на simvastatin и тази на плацебо (14 [0.7%] спрямо 12 [0.6%]). Честотата на единичните завишения на СГОТ (ALT) до 3 пъти горната граница на нормата е била значително по-висока в групата на simvastatin през първата година на проучването (20 спрямо 8,  $p=0.023$ ), но не и през следващите. Повишението на трансминазите е било причина за прекратяване на терапията при 8 пациенти в групата на simvastatin ( $n=2,221$ ) и 5 в групата на плацебо ( $n=2,223$ ). От 1986 пациента на simvastatin в 4S с нормални функционални чернодробни показатели на изходно ниво, само 8 (0,4%) са развили последващо увеличение до >3 пъти нормалната горна граница и/или са прекъснали в резултат на повишаване на трансминазите по време на 5.4 годишната продължителност на проучването. Всички пациенти в това проучване са получавали 20 mg simvastatin начална дозировка; 37% са били титрирани до 40 mg.



В 2 контролирани клинични проучвания при 1105 пациента, степента на персистиращи повишения на чернодробните трансминази за 6 месеца, считани за лекарствено-свързани бяха 0.7% и 1.8% при 40- и 80- mg доза, съответно.

В проучването HPS (Heart Protection Study – Проучване за коронарна кардиопротекция – вж. точка 5.1), при което 20 536 пациента са рандомизирани да получават ZOCOR 40 mg дневно или плацебо, честотата на повишени трансминази (повече от 3 пъти горна граница на нормата, потвърдено с повторни изследвания) е 0.21% (n=21) за пациентите лекувани с ZOCOR и 0.09% (n=9) за пациентите на плацебо.

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

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

Безопасността и ефикасността на simvastatin при пациенти от 10 до 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, е била оценена в едно контролирано клинично проучване при младежи и девойки поне една година след първата им менструация. Пациентите, лекувани със simvastatin са имали профил на безопасност подобен на този при пациентите лекувани с плацебо. Дози по-високи от 40 mg не са били изследвани при тази популация. В това ограничено, контролирано проучване не е установен забележим ефект върху растежа или сексуалното узряване на младежите или девойките или какъвто и да било ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1) По време на лечението със simvastatin, на девойките трябва да бъдат предложени подходящи методи за



контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Simvastatin не е бил проучван при пациенти под 10 годишна възраст, както и при момичета, които не са имали менструация.

### УПОТРЕБА В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

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

### 4.5 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 (вж. точки 4.4 и 5.2)

**Itraconazole**  
**Ketoconazole**  
**Erythromycin**  
**Clarithromycin**  
**Telithromycin**  
**HIV protease inhibitors**  
**Nefazodone**

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

Рискът от миопатия се увеличава и от следните понижаващи липидите лекарствени продукти, които не са мощни инхибитори на CYP3A4, но могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение (вж. точка 4.4)

#### **Gemfibrozil**

#### **Други фибрати (освен fenofibrate)**

Когато simvastatin и fenofibrate се прилагат заедно, не е доказано, че рискът от миопатия надхвърля сумата от индивидуалните им рискове.

#### **Niacin (никотинова киселина) (повече от 1 g дневно)**

#### *Други лекарствени взаимодействия*

Cyclosporine или danazol: Рискът от миопатия/ рабдомиолиза се увеличава при едновременен прием на cyclosporine или danazol, особено с високи дози simvastatin (вж. точки 4.4 и 5.2).

Amiodarone или Verapamil: Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на по-високи дози simvastatin с amiodarone или verapamil (вж. точка 4.4).

Diltiazem: Пациентите, които приемат едновременно diltiazem и simvastatin 80 mg имат леко увеличен риск от миопатия (вж. точка 4.4).





**Fusidic acid:** При пациенти, приемащи едновременно fusidic acid и simvastatin може да има повишен риск от миопатия (вж. точки 4.4 и 5.2)

#### 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 (вж. точка 4.4).

#### КУМАРИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

При две клинични проучвания, едното на здрави доброволци, а другото на хиперхолестеролемични пациенти, simvastatin 20-40mg дневно умерено потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиново време, съобщавано като интернационално нормализирано отношение (INR) се увеличава от 1.7 до 1.8 за доброволците и от 2.6 до 3.4 за пациентите. При пациенти, взимащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди започването на simvastatin и достатъчно често в началото на терапията, за да се потвърди, че съществена промяна в протромбиновото време не е настъпила. Когато се установи стабилно протромбиново време, то трябва да се мониторира през обичайните за пациенти на кумаринови антикоагуланти интервали. Ако дозата на simvastatin се промени или той се спре трябва да се процедира по същия начин. Терапията със simvastatin не е свързвана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не взимат антикоагуланти.

Изследвания върху лекарствените взаимодействия са проведени със следните вещества:

#### ПРОПРАНОЛОЛ

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

#### ДИГОКСИН

Едновременното прилагане на ZOCOR и дигоксин, при здрави доброволци, води до слабо покачване (по-малко от 0.3 ng/ml) на лекарствената концентрация (както е измерена чрез радиоимунен опит с дигоксин) в плазмата, в сравнение с едновременното прилагане на плацебо и дигоксин.

#### ДРУГА ПРИДРУЖАВАЩА ТЕРАПИЯ

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

#### **4.6 Бременност и кърмене**



### Употреба по време на бременност

#### **ZOCOR 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 втрематочно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Обаче, при анализ, направен на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместър на ZOCOR или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на вродените аномалии беше сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. В този анализ, броят на бременностите беше достатъчен, за да се изключи два пъти и половина или повече пъти увеличение на конгениталните аномалии над базисната честота.

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

### 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 ZOCOR FORTE, не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

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

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Честотите на следните нежелани лекарствени реакции, които са съобщавани през периода на клинични изпитвания и/или през пост-маркетинговия период, са категоризирани според тяхната честотата в големи, продължителни, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включително изпитванията HPS и 4S с 20 536 и респективно 4 444 пациента (вж. точка 5.1). В HPS са документирани само сериозните нежелани лекарствени реакции като миалгия, повишаване на серумните трансминази и КК. В 4S са документирани всички нежелани лекарствени реакции описани по-долу. Ако честотата при симвастатин е била по-малка или подобна на тази при плацебо в тези изпитвания и е имало подобни, обясними, причинно-свързани спонтанно докладвани събития, тези нежелани лекарствени реакции са класифицирани като "редки".



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

В проучването HPS (Heart Protection Study – Проучване за коронарна кардиопротекция – вж. точка 5.1), при което на 20 536 пациента е прилаган ZOCOR 40 mg (n=10 269) дневно или плацебо (n=10 267), за периода на проучването от средно 5.5 години, профилът на безопасност е бил подобен при пациентите третирани със ZOCOR и тези, третирани с плацебо. В това мега проучване са отбелязвани само сериозните нежелани лекарствени реакции и прекъсванията на терапията поради нежелани лекарствени реакции. Честотите на прекъсване на терапията поради нежелани лекарствени реакции са сходни (4.8% при пациентите лекувани със ZOCOR и 5.1% при пациентите на плацебо). Честотата на миопатия е била по-малко от 0.1% при пациентите, лекувани със ZOCOR. Честотата на повишени трансаминази (повече от 3 пъти горна граница на нормата, потвърдено с повторни изследвания) е 0.21% (n=21) за пациентите лекувани със ZOCOR и 0.09% (n=9) за пациентите на плацебо.

При клиничното проучване 4S (вж. точка 5.1), включващо 4444 пациенти, лекувани с 20-40 mg дневно ZOCOR (n=2221) или плацебо (n=2223) профилите на безопасност и поносимост са били сравними за двете групи за периода на това изследване - около 5.4 години.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции са класифицирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения:

*Редки:* констипация, абдоминална болка, флатуленция диспепсия, диария, гадене; повръщане, панкреатит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

*Редки:* астения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Редки:* обрив, пруритус, алопеция

Нарушения на нервната система:

*Редки:* главоболие, замаяност, парестезия, периферна невропатия

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

*Редки:* миопатия, рабдомиолиза, миалгия, мускулни спазми

Нарушения на кръвта и лимфната система:

*Редки:* анемия

Хепато-билиарни нарушения:

*Редки:* 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.

#### Изследвания:

*Редки:* покачване на серумните трансминази (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамил трансептидаза) (вж. точка 4.4). повишаване на стойностите на алкалната фосфатаза; покачване на нивата на серумната креатинкиназа (СК) (вж. точка 4.4).

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

#### ДЕЦА (ОТ 10 ДО 17 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ)

В едно проучване, включващо деца от 10 до 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (n= 175), профилът на безопасност и поносимост на групата лекувана със ZOCOR е бил подобен на този при групата лекувана с плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1)

#### 4.9 Предозиране

Има съобщения за няколко случая на предозиране; максималната приета доза е била 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия. В такива случаи трябва да бъдат приложени общоприетите мерки.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитор, АТС код: C10A A01

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

ZOCOR 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 наличността 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 ZOCOR ще причини акумулацията на потенциално токсични стероли. Освен това, HMG-CoA веднага се метаболизира обратно до ацетил-CoA, който от своя страна се включва в много биосинтетични процеси в организма.

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

#### КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ



ZOCOR 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 ZOCOR 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 ZOCOR, съществено спада и аполипопротеин В. Доколкото всяка частица LDL съдържа една молекула аполипопротеин В, а в останалите липопротеини има малко аполипопротеин, това предполага, че ZOCOR не просто причинява загубата на холестерол от LDL, но също и редуцира концентрациите на циркулиращите LDL частици. Освен това, ZOCOR умерено увеличава HDL-C и редуцира плазмените триглицериди. В резултат на тези промени, се редуцират отношенията на тоталния - към HDL-C и LDL-C към HDL-C.

Участието на LDL-C при атерогенезата са установени чрез клинични и патологични изследвания, както и чрез множество експерименти с животни. Епидемиологичните изследвания са установили, че високият общ-C и апо В са рискови фактори за исхемична болест на сърцето, докато високият HDL -C и апо А-I са свързани с намален риск.

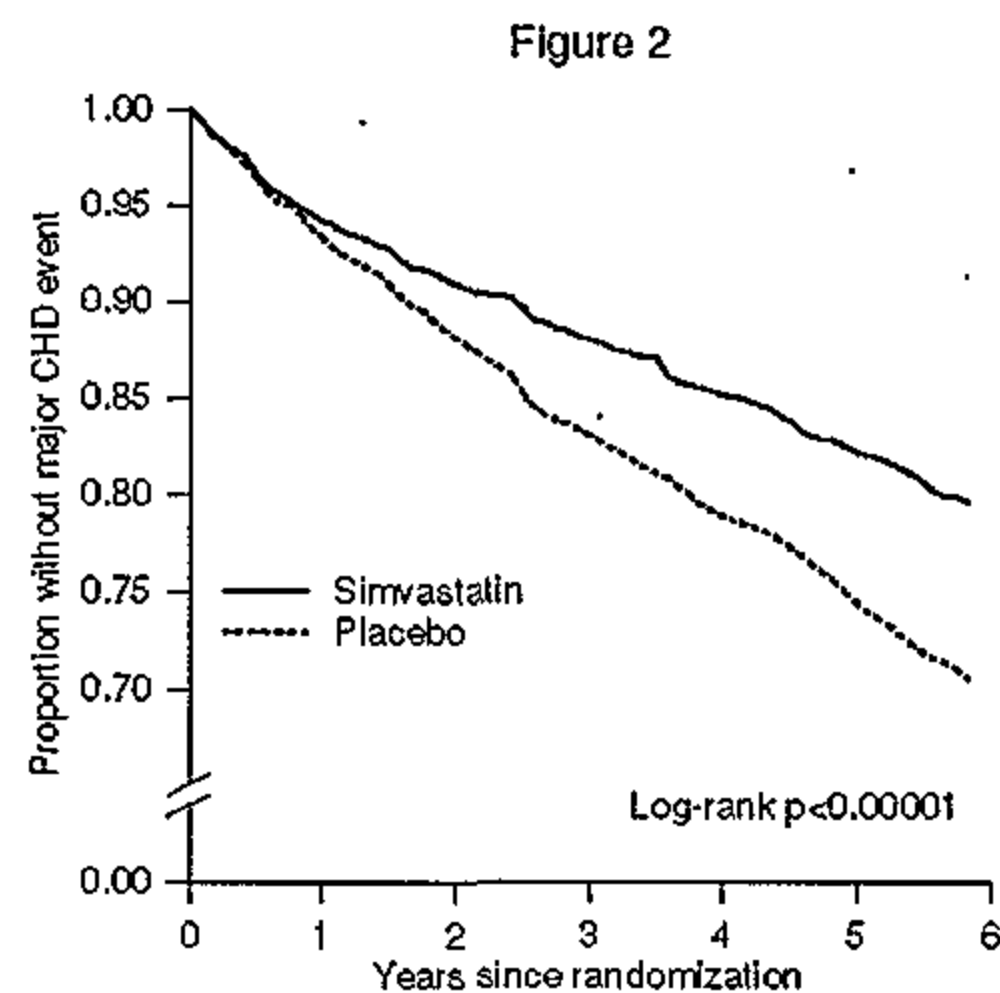
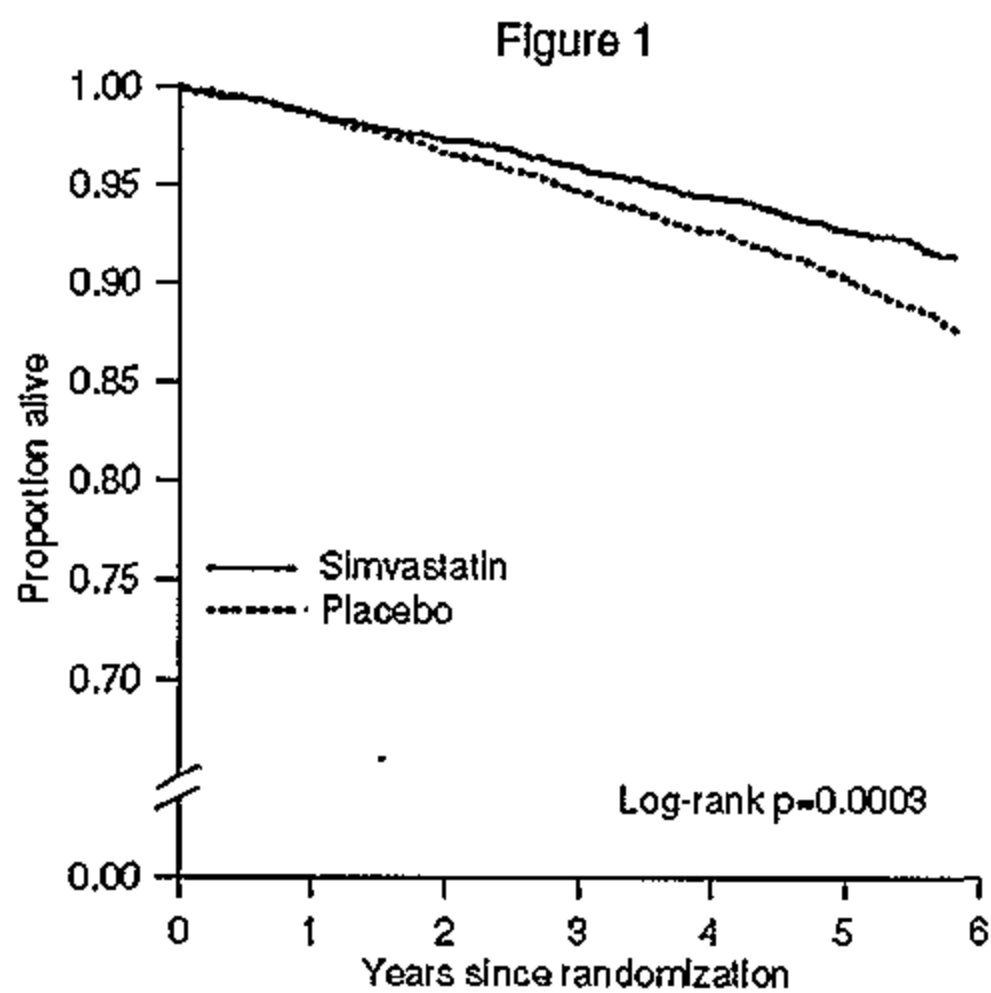
### Исхемична Болест на Сърцето

В клиничното проучване Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ефектът върху общата смъртност на терапията със ZOCOR беше оценен при 4444 пациенти с ИБС с изходен общ-C 212-309 mg/dL (5.5-8.0 mmol/L). При това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, пациентите с ангина или прекаран миокарден инфаркт (МИ) са били третирани с диета и стандартни грижи и или ZOCOR 20-40 mg дневно (n= 2221) или плацебо (n= 2223) за период от 5.4 години. След приключване на изследването, лечението със ZOCOR довело до средна редуция на общия холестерол, LDL-C, и триглицеридите с 25%, 35%, и 10% респективно, и средно увеличение на HDL-C с 8%. ZOCOR намалява риска от смърт (фигура 1) с 30%,  $p=0.0003$  (182 смъртни случая в ZOCOR-групата в сравнение с 256 смъртни случая в плацебо групата). Рискът от CHD смъртност бе намален с 42%,  $p=0.00001$  (111 към 189). ZOCOR също така намалява риска от появата на големи коронарни инциденти (CHD смъртност плюс клинично доказан и нефатален миокарден инфаркт)(фигура 2) с 34%,  $p<0.00001$  (431 пациента към 622 пациента с един или повече инцидента). Рискът от наличието на клинично доказан нефатален миокарден инфаркт бил намален с 37%. ZOCOR намали риска от миокардни реваascularизационни процедури (аорто-коронарен артериален байпас или перкутанна транслюменна коронарна ангиопластика) с 37%,  $p<0.00001$  (252 пациенти към 383 пациенти). Освен това, ZOCOR значително намалява риска от фаталните плюс не-фаталните мозъчно-съдови инциденти (инсулт и преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение) с 28%, ( $p=0.033$ , 75 пациента срещу 102 пациента). Не е имало статистически значима разлика между групите при не-кардио-васкуларната смъртност. ZOCOR намалява риска от смъртност от значителни коронарни инциденти, проследено по графиката в подобна степен на нивата на изходните общ и LDL-C. Рискът от смърт при пациенти над 60 години беше намален с 27% и при пациенти < 60 години с 37%, ( $p<0.01$  за двете възрастови групи). Тъй като е имало само 53 случая на смърт на жени, ефектът на ZOCOR върху смъртността при жените не може да бъде адекватно оценен. Така или иначе ZOCOR намалява риска от развитие на значителни коронарни инциденти с 34% ( $p=0.012$ , 60 жени към 90 жени с един или повече инцидента). При пациенти със захарен диабет, рискът от големи коронарни инциденти беше намален с 55%,  $p=0.002$  (24 пациента срещу 44 пациента).

Таблица 1

Таблица 2

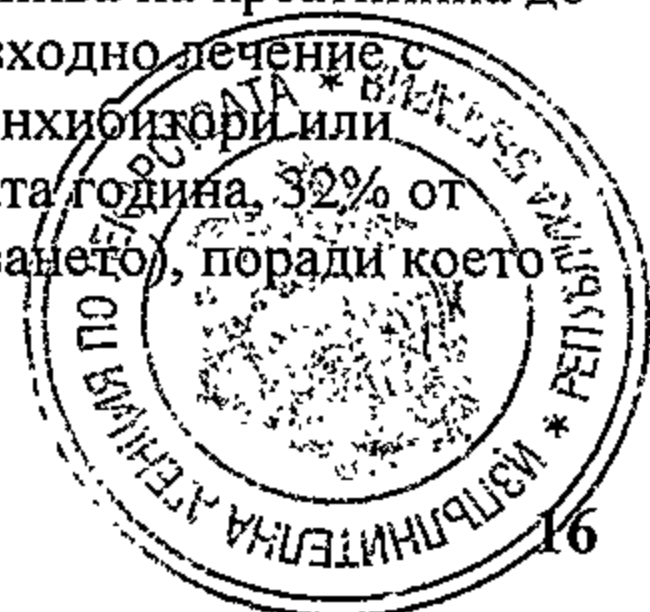




### Висок риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или доказана ИБС

В проучването HPS (Heart Protection Study – Проучване за коронарна протекция) терапията със ZOCOR е изследвана върху 20 536 пациента с висок риск от исхемични коронарни инциденти поради диабет, анамнеза за инсулт или друга мозъчносъдова болест, периферна съдова болест, или с доказана ИБС. В това многоцентрово, рандомизирано, двойно – сляпо, плацебоконтролирано проучване, 10 269 пациента са лекувани със ZOCOR 40 mg дневно и 10 267 пациента са били на плацебо за период от средно 5.5 години. Изходните нива на LDL-C са били както следва: под 116 mg/dl при 6 793 пациента (33%), между 116 и 135 mg/dl при 5 063 пациента (25%) и по-големи от 135 mg/dl при 8 680 пациента (42%).

Лечението със ZOCOR 40 mg дневно спрямо плацебо е довело да намаляване на общата смъртност с 13% ( $p=0.0003$ ), което се дължи на 18% намаление на смъртността от ИБС ( $p=0.0005$ ). ZOCOR също така е намалил риска от големи коронарни инциденти (съставен краен показател, включващ нефаталния инфаркт на миокарда или коронарната смърт) с 27% ( $p<0.0001$ ). ZOCOR е намалил необходимостта от коронарни ревакуларизационни процедури (съставен краен показател; включващ коронарен артериален бай-пас и перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика), както и необходимостта от периферни и други не-коронарни ревакуларизационни процедури, с 30% ( $p<0.0001$ ) и 16% ( $p=0.006$ ) съответно. ZOCOR е намалил риска от мозъчен инсулт с 25% ( $p<0.0001$ ), което се дължи на 30% намаление на исхемичния инсулт ( $p<0.00001$ ). Освен това, ZOCOR е намалил риска от хоспитализация за angina pectoris с 17% ( $p<0.00001$ ). Рискът от големи коронарни инциденти и големи съдови инциденти (съставен краен показател, включващ големите коронарни инциденти, мозъчните инсулти или ревакуларизационните процедури) е бил намален с 25% при пациенти с или без ИБС, включително диабетици и пациенти с периферни съдови или мозъчносъдови болести. В допълнение, в подгрупата на пациентите с диабет, ZOCOR е намалил риска от развитие на усложнения от страна на големите периферни съдове, включително периферни ревакуларизационни процедури (хирургия и ангиопластика), ампутации на долни крайници, или улкуси на краката с 21% ( $p=0.0293$ ). Предизвиканото от ZOCOR намаление на риска както от големи съдови инциденти, така и от големи коронарни инциденти, е било добре изразено и сходно независимо от възрастта на пациентите, пола, изходните нива на LDL-C, HDL-C, TG, аполипопротеин А-I, или аполипопротеин В, наличие или не на хипертония, нива на креатинина до горна граница за включване в проучването от 2.3 mg/dl, наличие или не на изходно лечение с кардиоваскуларни лекарствени продукти (вкл. аспирин, бета блокери, АСЕ инхибитори или калциеви антагонисти), пушене, прием на алкохол или затлъстяване. До петата година, 32% от пациентите в плацебо групата са взимали статин (извън протокола на проучването), поради което наблюдаваното намаление на риска подценява реалния ефект на simvastatin.



### Ангиографски проучвания

В многоцентровото Анти-Атерома изследване (Anti-Atheroma Study) е проучен ефектът на терапията със ZOCOR върху коронарната атеросклероза чрез коронарна ангиография на хиперхолестеролемични мъже и жени с коронарна болест. В това произволно, контролирано клинично изследване, проведено с двойно сляп опит, 404 пациенти с нива на общия холестерол от 212 до 308 mg/dL (5.5 до 8.0 mmol/L) и средно изходно ниво на LDL от 170 mg/dL (4.4 mmol/L) са били третирани с конвенционални мерки и ZOCOR 20 mg/d или с плацебо. Ангиограмите са били оценени след две и четири години. Ангиограма на изходното състояние са имали 347 пациенти и най-малко единна последваща ангиограма. При пациенти, които са приемали плацебо, лезиите от коронарната атеросклероза са се влошили почти линейно. В контраст, ZOCOR значително е забавил развитието на лезиите, което личи в окончателната ангиограма от средната промяна за пациент на минималните ( $p=0.005$ ) и средните ( $p=0.026$ ) луменови диаметри (крайни точки, показващи, съответно, фокални и дифузионни заболявания), както и, процентно, диаметралната стеноза ( $p=0.003$ ). ZOCOR, също така, значително намалява пропорцията на пациенти с нови лезии (13% ZOCOR vs 24% плацебо,  $p=0.009$ ) и с нови цялостни оклузии (5% срещу 11%,  $p=0.04$ ). Средната промяна за пациент на средните и минималните луменови диаметри, изчислени чрез сравнителни ангиограми на подгрупа от 274 пациенти, които са били със съвпадащи ангиографски проекции на изходното ниво, на втората и четвъртата година са представени по-долу: (фигури 3 и 4).

Таблица 3

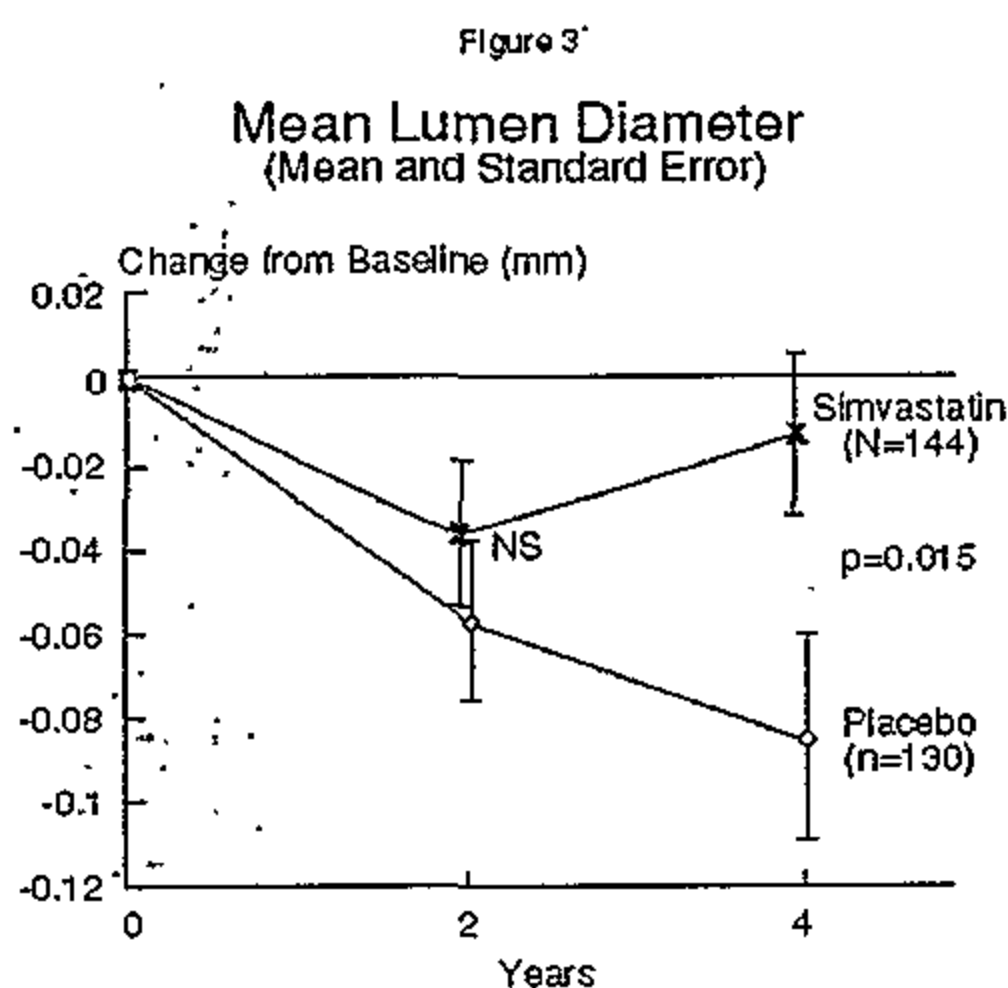
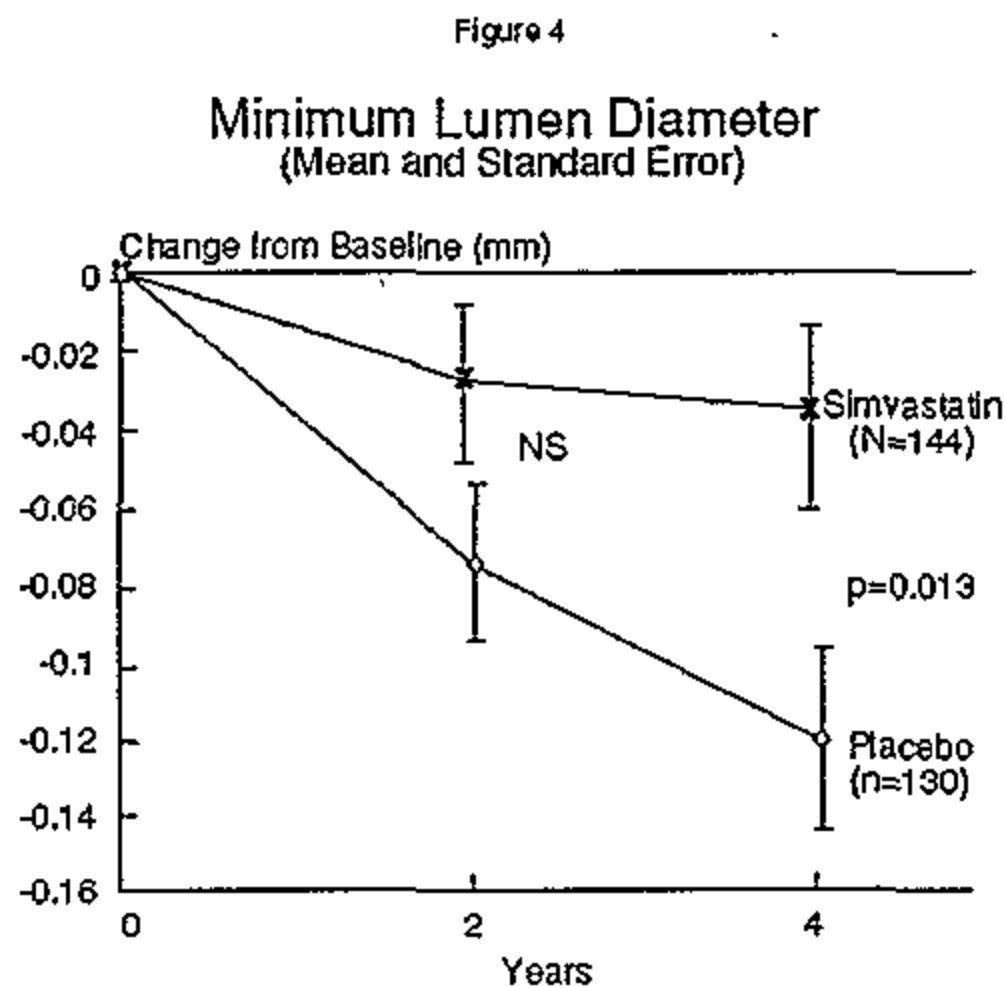


Таблица 4



### Първична Хиперхолестеролемия и Комбинирана Хиперлипидемия (Fredrickson Тип IIa и IIb)

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

ТАБЛИЦА 1



Дозо-зависими отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемиа и комбинирана (смесена) хиперлипидемиа

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

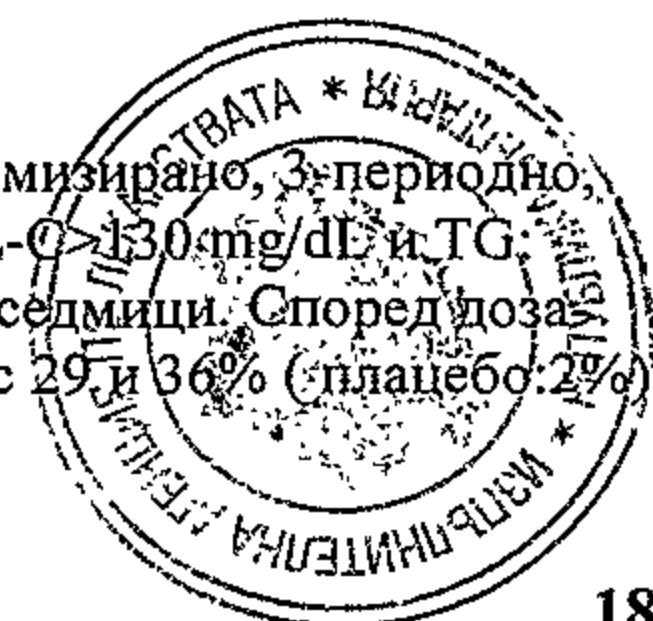
ЛЕЧЕНИЕ	Брой	TOTAL-C	LDL-C	HDL-C	TG*
<u>Сравнително Проучване с Ниски Дози</u>					
<b>ZOCOR</b>					
5 mg**	109	-19	-26	10	-12
10 mg**	110	-23	-30	12	-15
<u>Scandinavian Simvastatin Survival Study</u>					
Placebo	2223	-1	-1	0	-2
ZOCOR 20 mg**	2221	-28	-38	8	-19
<u>Сравнително Проучване с Високи Дози</u>					
<b>ZOCOR</b>					
40 mg**	433	-31	-41	9	-18
80 mg**	664	-36	-47	8	-24
<u>Многоцентрово Проучване върху Комбинирана Хиперлипидемиа</u>					
Placebo	125	1	2	3	-4
ZOCOR 40 mg**	123	-25	-29	13	-28
ZOCOR 80 mg**	124	-31	-36	16	-33

\* Среден процент на промяна

\*\* Вечер

В Сравнителното Проучване с Високи Дози една трета от пациентите, постигнали намаляване на LDL-холестерола с 53% или повече при доза 80 mg. Процентът на намаление на LDL-холестерола беше свършено независим в сравнение с изходните нива. За разлика от него, процентът на намаление на триглицеридите беше свързан с базалното ниво на триглицеридите. От 664 пациента, рандомизирани на 80 mg, 475 пациента с плазмени нива на триглицеридите  $\leq 2.25$  mmol/L (200 mg/dL) имаха средно намаление на триглицеридите с 21%, докато при 189 пациента с хипертриглицеридемиа ( $>2.25$  mmol/L), средното намаление на триглицеридите беше 36%. При тези проучвания, пациентите с триглицериди  $>4$  mmol/L (350 mg/dL), бяха изключени.

В Многоцентрово Проучване върху Комбинирана Хиперлипидемиа, рандомизирано, 3-периодно "crossover" проучване, 130 пациента с комбинирана хиперлипидемиа (LDL-C  $>130$  mg/dL и TG 300-700 mg/dL), бяха лекувани с плацебо, ZOCOR 40, и 80 mg/дневно за 6 седмици. Според дозозависимия принцип ZOCOR 40 и 80 mg/дневно, намалиха средния LDL-C с 29% и 36% (плацебо: 2%)





и средните нива на TG с 28 и 33% (плацебо:4%), и увеличиха средния HDL-C с 13 и 16% (плацебо:3%) и аполипопротеин А-1 с 8 и 11% (плацебо:4%), съответно.

#### Хипертриглицеридемия (Fredrickson Тип IV хиперлипидемия)

Резултатите от анализа на подгрупата, включваща пациенти с Fredrickson Тип IV хиперлипидемия са представени в Таблица 2. И двете проучвания са двойно-слепи и плацебо контролирани; едното беше "crossover" проучване и включваше плацебо или ZOCOR 40 and 80 mg/дневно, а другото беше паралелно проучване, сравняващо плацебо или ZOCOR 20, 40, и 80 mg/дневно. Всяка група на лечение включваше приблизително 30 пациента. Съответните базови стойности за Тип IV пациентите в двете проучвания бяха: общ-С = 279 (7.23) и 233 mg/dL (6.04 mmol/L); LDL-C = 120 (3.11) и 100 (2.59); HDL-C = 37 (0.96) и 35 (0.91); TG = 435 (4.93) и 441 (5.01); VLDL-C = 99 (2.56) и 94 (2.44); не-HDL-C = 243 (6.29) и 198 (5.13).

ТАБЛИЦА 2

Проучвания върху Тип IV Хиперлипидемия  
Средният Процент на Промяна от Изходните нива

	Общ- С	LDL- С	HDL- С	TG*	VLDL- С*	не-HD L-С
<b>"Cross over" Проучване**</b>						
Плацебо	-2	1	3	-11	-9	-3
ZOCOR 40 mg/дневно	-34	-34	13	-36	-46	-41
ZOCOR 80 mg/дневно	-36	-34	14	-39	-54	-43
<b>Паралелно Проучване**</b>						
Плацебо	0	3	3	-13	-10	-1
ZOCOR 20 mg/дневно	-21	-23	9	-21	-33	-26
ZOCOR 40 mg/дневно	-26	-25	9	-21	-35	-32
ZOCOR 80 mg/дневно	-33	-35	11	-33	-44	-41

\*среден процент на промяна

\*\*приблизително 30 пациента във всяка група на лечение

#### Дисбеталипопротеинемия (Fredrickson Тип III хиперлипидемия)

Таблица 3 представя резултатите от анализа на подгрупа от 7 пациента с Fredrickson Тип III хиперлипидемия (дисбеталипопротеинемия; апо- E2/2 и VLDL-C/TG>0.25) от двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 3-фазово "crossover" проучване, включващо 130 пациента. В това проучване средните изходни стойности бяха: Общ-С = 324 mg/dL (8.39 mmol/L), LDL-C (+IDL)= 121 (3.13), HDL-C = 31 (0.80), TG = 411 (4.67), VLDL-C (+IDL) = 170 (4.40), и не-HDL-C = 291 (7.54).

ТАБЛИЦА 3

6-седмичен, Понижаващ-Липидите Ефект на Simvastatin при Тип III Хиперлипидемия  
Средният Процент на Промяна от Изходните нива



	Общ- С	LDL-C*	HDL-C	TG	VLDL-C*	Не- HDL- С
Плацебо	-8	-8*	-2	+4	-4*	-8
ZOCOR 40 mg/дневно	-50	-50*	+7	-41	-58*	-57
ZOCOR 80 mg/дневно	-52	-51*	+7	-38	-60*	-59

\*включва IDL

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

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

#### Клинични проучвания при деца (от 10 до 17 годишна възраст)

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациенти (99 младежи и 76 момичета с менструация) на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14.1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (ХеФХ), са били разпределени да получават simvastatin или плацебо в продължение на 24 седмици (основно проучване). За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 160 и 400 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-C > 189 mg/dL.

Дозировката на simvastatin (веднъж дневно, вечер) е била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици, и 40 mg след това. В продължение на 24-те седмици, 144 пациенти са предпочели да продължат терапията и са получавали 40 mg simvastatin или плацебо.

ZOCOR значително е намалил плазмените нива на общия-С, LDL-C, TG, и апо-В. Резултатите от удължаване на приема до 48 седмици, са били сравними с получените при основното проучване.

След 24 седмично лечение се е достигнало средно ниво на LDL-C 124.9 mg/dL (граници: 64.0-289.0 mg/dL) при групата лекувана със ZOCOR 40 mg, отнесено към 207.8 mg/dL (граници: 128.0-334.0 mg/dL) при групата лекувана с плацебо.

ZOCOR е намалил средното ниво на общия-С с 26.5% (плацебо: 1.6% увеличение от първоначалния), LDL-C с 36.8% (плацебо: 1.1% увеличение от първоначалния), средната стойност на TG с 7.9% (плацебо: 3.2%), и средните нива на апо-В с 32.4% (плацебо: 0.5%), и е увеличил средния HDL-C с 8.3% (плацебо: 3.6%)

Безопасността и ефикасността на дози надвишаващи 40 mg дневно не е проучена при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. В дългосрочен план ефикасността от лечението със simvastatin в детска възраст за намаляване заболяемостта и смъртността в зряла възраст, не е била установена.



## 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.

При изследване с  $^{14}\text{C}$ -означен simvastatin, под формата на капсули (5 x 20), са приложени 100 mg (20 mCi), които се разпределят в кръвта, урината и фекалиите. Тринадесет процента от радиоактивността се възстановява в урината и 60 процента във фекалиите. Последното показва еквивалентите на абсорбираното лекарство, отделено в жлъчката, както и неабсорбираното лекарство. По-малко от 0.5 процента от дозата се възстановява в урината като инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Инхибиторите в плазмата наброяват 14 процента и 28 процента (активни и всички инхибитори) от AUC на общата радиоактивност, което показва, че множеството от наличните химични видове са неактивни или слаби инхибитори.

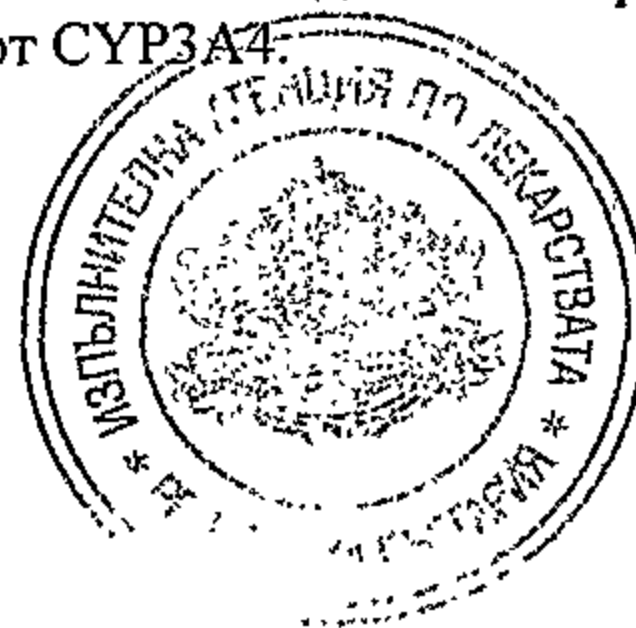
Както simvastatin, така и L-654,969 са свързани с протеините на човешката плазма (95%). Главните метаболити на simvastatin, които се намират в човешката плазма са L-654,969 и четири допълнителни активни метаболита. Наличността на L-654,969 в циркулацията на организма, след прилагане на орална доза simvastatin,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

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

Фармакокинетичните свойства на единична и многократни дози simvastatin показва, че не настъпва кумулиране на лекарството след многократно дозиране. Във всички от горепосочените фармакокинетични изследвания, максималната плазмена концентрация на инхибиторите настъпва 1.3 до 2.4 часа след дозата.

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

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



Специфичните чернодробни метаболитни пътища на fusidic acid все още не са известни, но въпреки това, може да се очаква взаимодействие между fusidic acid и инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, които се метаболизират от CYP3A4.

Въпреки че не е напълно изяснен механизмът, cyclosporine е показал, че повишава AUC на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Повишаването на AUC за simvastatin acid се дължи вероятно от части на инхибирането на CYP3A4. Рискът от миопатия се увеличава при високи плазмени нива на HMG-CoA редуктаза – инхибиторната активност. HMG-CoA редуктаза – инхибиторната активност може да се повиши от мощните инхибитори на CYP3A4 и да се повиши риска от миопатия (вж. точки 4.4 и 4.5).

### 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.

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

Серумните нива (изразени като абсолютни инхибитори) при кучета, получаващи минимална катарактогенична доза simvastatin от 50 mg/kg дневно са 5 пъти по-високи от тези, за които човекът получава максималната предвиждана терапевтична доза от 1.6 mg/kg (на базата на доза 80 mg/дневно за човек с тегло 50 kg).

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

Тестикуларна дегенерация е наблюдавана при две независими изследвания на кучета, третирани със simvastatin. Специални изследвания за по-нататъшно определяне природата на тези промени са нямали успех, защото ефектите са едва възпроизведими и не са свързани с дозата, серумните



холестеролни нива или продължителността на лечението. Simvastatin е предписван до две години за кучета в доза от 50 mg/kg дневно без никакви тестикуларни ефекти.

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

### ТОКСИЧНОСТ НА РЕПРОДУКТИВНОСТТА И РАЗВИТИЕТО

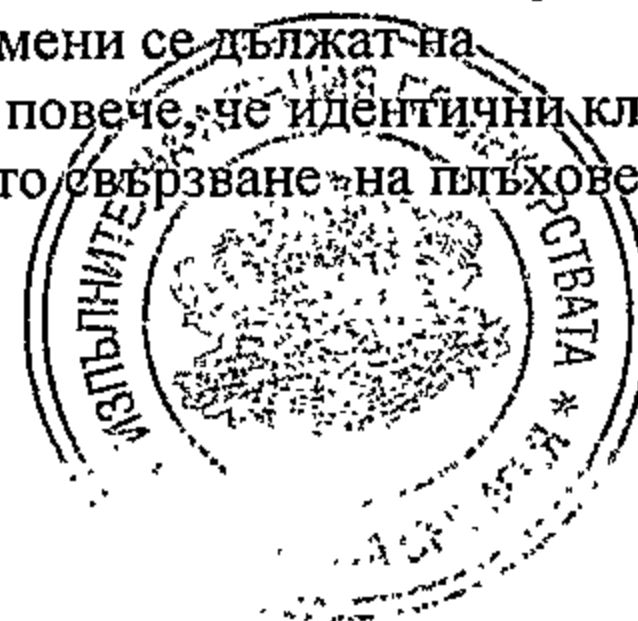
При максимално поносими дози, прилагани на плъхове и зайци, simvastatin не предизвиква фетални малформации и няма ефект върху фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие. Въпреки това, при плъхове орала доза от 60 mg/kg/дневно хидроксилна киселина, фармакологично активният метаболит на simvastatin, води до намаляване на телесното тегло на майката и увеличаване на феталните резорбции и скелетни малформации в сравнение с контролите. Последващи проучвания, проведени при дози, достигащи до 60 mg/kg/дневно с този метаболит показаха, че тези резорбции и скелетни малформации бяха последствие от токсичност на бременността (предстомашни лезии, свързани със загуба на тегло на майката), специфични за гризачите, и е малко вероятно да се дължат на директен ефект върху развитието на фетуса. Въпреки, че няма проведени проучвания със simvastatin, лечението на бременни плъхове с близък по структура HMG-CoA редуктазен инхибитор в дози от 80 и 400 mg/kg/дневно (10- и 52-пъти надвишаващи максималната препоръчвана терапевтична дози, базирана на  $\text{mg/m}^2$  телесна повърхност) показва намаляване на феталните плазмени нива на mevalonate.

### ГЕНЕТИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ И КАНЦЕРОГЕННОСТ

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

При първоначалните изследвания върху карциногенността при плъхове и мишки са прилагани дози между 1 mg/kg дневно и 25mg/kg дневно simvastatin. В нито една тъкан на мишките не са открити доказателства за туморни образувания, свързани с лечението. Статистически значими ( $p < 0.05$ ) увеличения в случаите на тироидни фоликуларни клетъчни аденоми се наблюдават при женски плъхове, получаващи 25 mg/kg simvastatin дневно (16 пъти максималната препоръчвана човешка доза). Този доброкачествен тумор се появява само при женските плъхове; подобни промени не се наблюдават при мъжки плъхове или при женски плъхове, третирани с по-ниски дози (до 5mg/kg дневно). Тези тумори представляват вторичен ефект, отговарящ на междинното увеличаване на клирънса на тироидния хормон при женски плъхове. Не са открити други статистически значими увеличения на случаите на други видове тумор на някои тъкани при плъхове, получаващи simvastatin.

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



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

Резултатите от 106-седмично допълнително изследване върху карциногенността при плъхове, получаващи simvastatin в дози от 50 mg/kg до 100 mg/kg дневно (31 до 63 пъти максималната препоръчвана доза за човек) показват увеличаване случаите на хепатоцелуларната неоплазма, свързана с лечението. Неефективната доза остава 25 mg/kg дневно (16 пъти максималната препоръчвана човешка доза), както е установено в първоначалното изследване върху карциногенността. Наблюдавано е и увеличаване случаите на тироидни хиперпластични увреждания; въпреки това, те не влияят върху човека, а са специфични за отделните вещества.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Сърцевина на таблетката:*

Бутилхидроксианизол  
Аскорбинова киселина  
Лимонена киселина монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Нишесте, прежелатинизирано  
Магнезиев стеарат  
Лактоза

*Филмово покритие:*

Хипромелоза  
Хидроксипропил целулоза  
Титаниев диоксид (E171)  
Талк  
Червен железен оксид (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

ZOCOR FORTE се съхранява при температура до 30°C.

ZOCOR FORTE и всички лекарства се съхраняват на място недостъпно за деца.



### 6.5 Данни за опаковката

ZOCOR FORTE се предлага в алуминиеви блистери, опаковани в картонена кутия, в следните количества в една опаковка: 2 блистера x 14 таблетки (28), 1 блистер x 14 таблетки (14)

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2,  
София, България  
Тел.: +359 2 819 3740; Факс: +359 2 819 3719

### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900075

### 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 22.03.1999  
Дата на последно подновяване: 18.08.2004

### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2007

