

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZOCOR FORTE 40 mg film coated tablets
 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, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розова филмирана таблетка с форма на капсула и с надпис '543' от едната и "40" 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 нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, мозъчен инсулт, или реваascularизационни процедури);
- Намаляване риска от големи коронарни инциденти (което включва нефатален инфаркт на миокарда или коронарна смърт);
- Намаляване риска от мозъчен инсулт;
- Намаляване необходимостта от коронарни реваascularизационни процедури (включващи коронарен артериален бай-пас и перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика);
- Намаляване на необходимостта от периферни и други не-коронарни реваascularизационни процедури;
- Намаляване на риска от хоспитализация по повод на стенокардия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	99 000 75
Разрешение №	II - 97.23 / 31.05.2010
Одобрение №	/

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 изпитвания, 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) 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. При пациенти приемащи diltiazem едновременно със ZOCOR, дозата ZOCOR не трябва да превишава 40 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).

Употреба при деца и юноши (на възраст 10-17 години)

За деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация на възраст 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната обичайна начална доза е 10 mg веднъж дневно вечер. Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета преди започване на лечение със simvastatin: тази диета трябва да продължи и по време на лечението със simvastatin.

Препоръчителният дозов интервал е 10-40 mg дневно, максималната препоръчителна доза е 40 mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуални, според препоръчаната цел на терапията съгласно

Блокери на калциевите канали

Verapamil с по-високи дози simvastatin (вж. точка 4.5).

Diltiazem: В клинично изпитване рискът от миопатия е слабо увеличен при пациенти на diltiazem, които едновременно с това приемат simvastatin 80 mg. В клиничните изпитвания, 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).

Amlodipine: В клинично изпитване пациенти на amlodipine, които едновременно с това са приемали simvastatin 80 mg, са били със слабо увеличен риск от миопатия. Рискът от миопатия не е увеличен при пациенти приемащи едновременно simvastatin 40 mg и amlodipine (вж. точка 4.5).

Fusidic acid: При пациенти, приемащи едновременно fusidic 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 изпитвания, при които 41,413 пациенти са били лекувани със ZOCOR, от които 24,747 (приблизително 60 %) са включени в изпитвания със средна продължителност на проследяване поне 4 години, случаите на миопатия са били приблизително 0,03 %, 0,08 % и 0,61 % съответно за 20, 40 и 80 mg дневна доза. При тези изпитвания пациентите са били внимателно наблюдавани и някои взаимодействия си лекарствени продукти са били изключени.

В клинично изпитване, в което пациенти с прекаран миокарден инфаркт в миналото са лекувани със ZOCOR 80 mg дневно (средна продължителност 6,7 години), случаите на миопатия са приблизително 1,0 % сравнение с 0,02 % при пациенти с 20 mg дневно. Приблизително половината от тези случаи на миопатия настъпват през първата година от лечението. Случаите на миопатия по време на всяка следваща година от лечението е приблизително 0,1 %.

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). 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) или cyclosporine или danazol трябва внимателно да бъде преценена спрямо риска от тези комбинации.

При клинични изпитвания 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 изпитването. Всички пациенти в това изпитване са получавали 20 mg simvastatin начална дозировка; 37 % са били титрирани до 40 mg.

В 2 контролирани клинични изпитвания 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 изпитването HPS (Heart Protection Study – Изпитване 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.

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 протеазни инхибитори

Nefazodone

Едновременното приложение на симвастатин с тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3)

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

Блокери на калциевите канали

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

Diltiazem: Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен при едновременна употреба на diltiazem и simvastatin 80 mg (вж. точка 4.4).

Amlodipine: При пациенти, приемащи едновременно amlodipine и simvastatin 80 mg има слабо повишен риск от миопатия (вж. точка 4.4)

Употреба по време на бременност

ZOCOR е противопоказан по време на бременност.

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма контролирани клинични изпитвания 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 честота 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 трансаминази 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".

Много редки: безсъние

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при някои статини:

- нарушение на съня, включително безсъние и кошмари

- сексуална дисфункция

- депресия

- изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено след продължително лечение (вж. точка 4.4)

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, аспаргат аминотрансфераза, γ -глутамил транспептидаза) (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 И ЮНОШИ (НА ВЪЗРАСТ 10-17 ГОДИНИ)

В 48 седмично изпитване, включващо деца и юноши (младежи II степен по Танер и нагоре и девойки, които са поне една година след първата им менструация) 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. В дългосрочен план ефектът върху физическото, интелектуално и сексуално развитие не е известен. В момента няма досатъчно налични данни след една година на лечение (вж. точки 4.2, 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

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

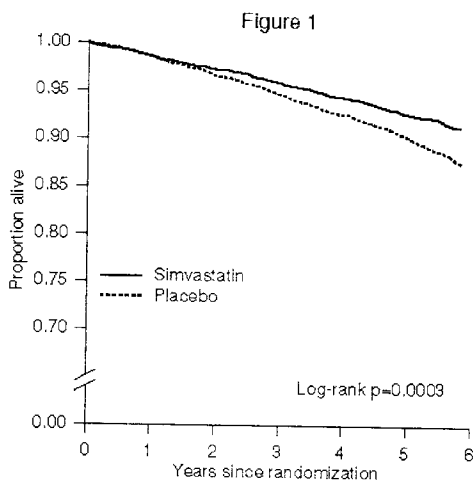
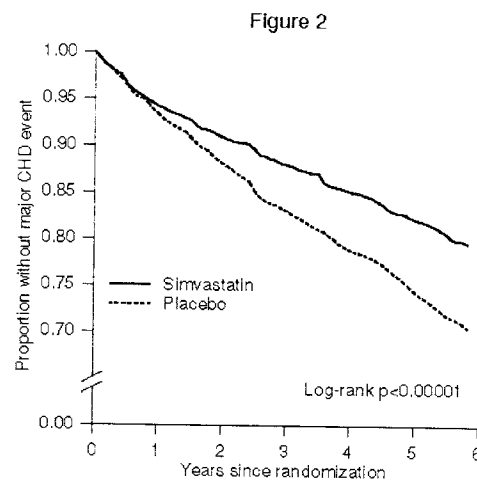


Таблица 2



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

В изпитването HPS (Heart Protection Study – Изпитване 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 изпитване, 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 до 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 реваascularизационни процедури (съставен краен показател, включващ коронарен артериален бай-пас и перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика), както и необходимостта от периферни и други не-коронарни реваascularизационни 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 реваascularизационните 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

Figure 3

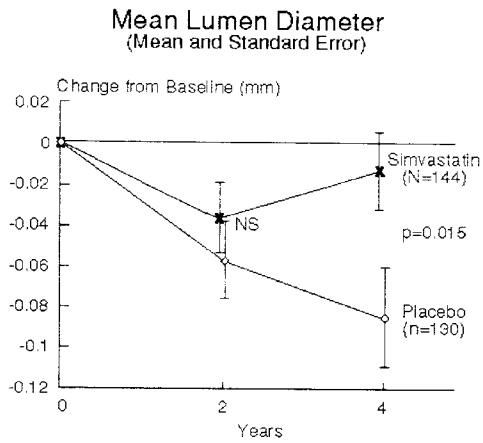
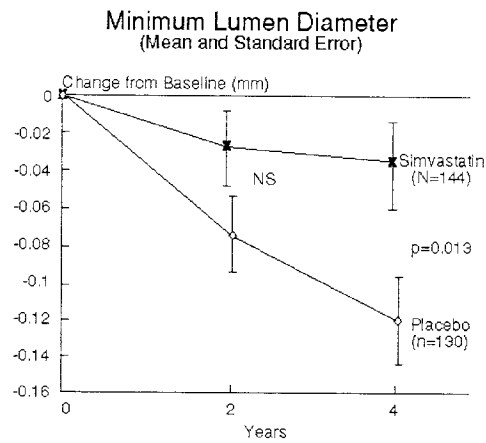


Figure 4



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

Резултатите от изпитвания, 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 хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия
(Среден процент на промяна спрямо изходните нива след 6 до 24 седмици)

ЛЕЧЕНИЕ	Брой	TOTAL-C	LDL-C	HDL-C	TG*
<u>Сравнително Изпитване с Ниски Дози</u>					
ZOCOR					
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 Изпитване с Високи Дози</u>					
ZOCOR					
40 mg**	433	-31	-41	9	-18
80 mg**	664	-36	-47	8	-24
<u>Многоцентрово Изпитване върху Комбинирана Хиперлипидемия</u>					
Placebo	125	1	2	3	-4

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" изпитване, включващо 130 пациента. В това изпитване 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-C
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 хиперхолестеролемия

В контролирано клинично изпитване, 12 пациента от 15 до 39 годишна възраст с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия 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 и юноши (на възраст 10-17 години)

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, 175 пациенти (99 младежи II степен по Танер и нагоре и 76 девойки, които са поне една година след първата им менструация) на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ), са били разпределени да получават simvastatin или плацебо в продължение на 24 седмици (основно изпитване). За включване в изпитването 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.

инхибиторите в общата циркулация. В съответствие с бързата фаза, плазменният 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 изпитване 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.

Във фармакокинетично изпитване, едновременното приложение на diltiazem е довело до увеличение с 2,7 пъти в експонирането на simvastatin acid, вероятно дължащо се на инхибирането на CYP3A4.

Във фармакокинетично изпитване, едновременното приложение на amlodipine е довело до увеличение с 1,6 пъти в експонирането на simvastatin acid.

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 4.3, 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

Проведени са редица *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност, както върху simvastatin, така и върху съответстващата свободна киселина L-654, 969. Те включват тестове за микробна мутагенеза, клетъчна мутагенеза 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 25 mg/kg дневно simvastatin. В нито една тъкан на мишките не са открити доказателства за туморни образувания, свързани с лечението. Статистически значими ($p \leq 0,05$) 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 5 mg/kg дневно). Тези тумори представляват вторичен ефект, отговарящ на междинното увеличаване на клирънса на тироидния хормон при женски плъхове. Не са открити други статистически значими увеличения на случаите на други видове тумор на 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, намерени в други области (например езофагиалното и аноректалното свързване на плъхове, мишки и кучета) не са засегнати.

Резултатите от 73 седмично изпитване 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 изпитване и от резултатите на първоначалното 92- седмично изпитване 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 ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Бутилхидроксианизол

Аскорбинова киселина

Лимонена киселина монохидрат

Микрокристална целулоза

Нишесте, прежелатинизирано

**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

Април 2010