

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

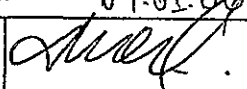
**ZEPLAN
10 mg and 20 mg film-coated tablets**

**З Е П Л А Н
филмирани таблетки 10 mg и 20 mg**



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPLAN 10 mg and 20 mg film-coated tablets
ЗЕПЛАН филмирани таблетки 10 mg и 20 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 11-12094 - 11-12095 разрешение за употреба № 04.01.08	
687/13-12-05	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Зеплан 10 mg съдържа 10 mg simvastatin;
Всяка филмирана таблетка Зеплан 20 mg съдържа 20 mg simvastatin;

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ЗЕПЛАН 10 mg, розово оцветени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.
ЗЕПЛАН 20 mg, жълто оцветени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Исхемична болест на сърцето

При пациенти с исхемична болест на сърцето и нива на плазмения холестерол 5.5 mmol/l или повече, Зеплан е показан за:

- забавяне прогресията на коронарната атеросклероза, включително намаляване развитието на нови лезии и нови тотални оклузии на съдовете;
- намаляване на риска от смъртност;
- понижаване на риска от коронарна смърт и нефатален миокарден инфаркт;
- намаляване на риска от мозъчен инсулт и преходни нарушения на мозъчното кръвообращение;
- намаляване на необходимостта от реваскуларизационни процедури на миокарда (аортокоронарен байпас и перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика).

Хиперлипидемия

Зеплан е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените стойности на общия холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В и триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включваща хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия, когато ефектът от диетата и другите нефармакологични средства не е достатъчен. Зеплан също така повишава HDL-холестерола и вследствие на това понижава съотношенията LDL/HDL и общ холестерол/HDL.

Както при всяка терапия за понижаване нивото на холестерола, при започване на лечението трябва да се има предвид също така повлияването и на другите рискови фактори.



Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Зеплан е показан като допълнение към диетата и другите недиеетични мерки за намаляване на повишените стойности на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, когато ефектът от тези мерки не е достатъчен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Прилага се перорално.

Преди началото на терапията със Зеплан пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета, която трябва да продължава да спазва и по време на лечението със Зеплан.

Исхемична болест на сърцето

Пациенти с исхемична болест на сърцето могат да бъдат лекувани с начална доза 20 mg, приемана веднъж дневно - вечер. Корекция на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва през интервали от най-малко 4 седмици, до максимална дневна доза 80 mg, приета еднократно вечер, в зависимост от индивидуалната реакция на пациента.

Ако нивата на LDL-холестерол паднат под 1.94 mmol/l (75 mg/dl) или стойностите на общия холестерол слязат под 3.6 mmol/l (140 mg/dl), трябва да се препоръча намаляване на дозата на Зеплан.

Първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия комбинирана хиперлипидемия

Препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно, приета вечер. Обичайно дозата варира от 10 до 80 mg, приета еднократно вечер. Отчетлив ефект от лечението със Зеплан се наблюдава в рамките на две седмици, а максималният терапевтичен ефект настъпва за 4 до 6 седмици. Ефектът се задържа по време на продължително лечение. Когато терапията със Зеплан се прекрати, общият холестерол достига изходните нива преди началото на терапията. Корекция на дозировката трябва да се прави при необходимост, съобразно установените препоръки. (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение, ИБС)

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Препоръчителната дозировка за пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 40 mg симвастатин дневно, като еднократен прием вечер или 80 mg дневно, разделена на три дози от 20 mg, 20 mg и 40 mg, приети вечер. Зеплан трябва да се използва като допълнение към другите липидопонижаващи мерки при тези пациенти (LDL-афереза) или ако тези терапевтични мерки са неприложими.

Съпътстваща терапия

Зеплан е ефективен самостоятелно приложен или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини. При пациенти, приемащи едновременно със Зеплан циклоспорин, фибрати или ниацин, максималната препоръчителна дозировка е 10 mg дневно. (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)



Дозировка при бъбречна недостатъчност

Тъй като Зеплан не претърпява значима бъбречна екскреция, промяна на дозировката може да се наложи при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) дозировки над 10 mg дневно трябва да бъдат внимателно обмислени и предпазливо прилагани.

Дозировка при хипотиреоидизъм

При пациенти с хипотиреоидизъм възможността за развитие на рабдомиолиза е потенциално повишена.

Употреба при напреднала възраст

Въпреки че опитът при пациенти в напреднала възраст е ограничен, ефикасността при използване на стандартни дози е подобна на тази при общата популация. Не се наблюдава забележимо повишение на честотата на клиничните или лабораторни нежелани ефекти.

Деца

Изследвания за безопасността и ефикасността при деца не са провеждани.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към продукта; активно чернодробно заболяване или персистиращо повишение на серумните трансаминази; порфирия; бременност и кърмене (*виж също 4.6. Бременност и кърмене*); жени в детородна възраст, освен ако не прилагат адекватна протекция посредством нехормонални методи.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Мускулни ефекти:

Симвастатин и другите инхибитори на HMG-CoA (хидрокси-метил-глутарил-коензим А) редуктазата понякога причиняват миопатия, която се проявява с мускулна болка или слабост, съчетана със значително повишение на креатин-фосфокиназата (СРК) - над 10 пъти горната граница на нормата (ULN). Рядко се съобщава за рабдомиолиза с или без бъбречна недостатъчност, възникнала вторично вследствие на миоглобинурия.

Миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия: Честотата на поява и тежестта на миопатията се повишават при едновременно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и лекарства, които могат да причинят миопатия, когато са прилагани самостоятелно, като гемфиброзил и други фибрати, а така също и ниацин (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (1 g дневно).

В допълнение, рискът от възникване на миопатия се повишава при високи нива на плазмената активност на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Симвастатин и други HMG-CoA редуктазни инхибитори се метаболизират от цитохром Р 450 изоформа 3А4 (СУР3А4). Някои лекарства, които в терапевтични дози притежават сигнификантен инхибиторен ефект върху този метаболитен път, могат съществено да повишат плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори и по такъв начин да се повиши риска от развитие на миопатия. Те включват циклоспирин, азоловите противогъбични лекарства итраконазол и кетоназол, макролидните антибиотици



еритромицин и кларитромицин, HIV протеазни инхибитори и антидепресантът нефазодон.

Намаляване на риска от миопатия

1. Общи мерки

Пациентите, започващи терапия със симвастатин, трябва да бъдат информирани за риска от поява на миопатия и съветвани да съобщят незабавно на лекуващия лекар при наличие на необяснима мускулна болка, болезненост или слабост. Повишение на серумното ниво на СРК над 10 пъти спрямо референтната граница при пациент с необясними мускулни симптоми е белег на миопатия. Лечението със симвастатин трябва да се преустанови при диагностициране или съмнение за миопатия. Много от пациентите с рабдомиолиза са имали усложнена минала анамнеза. Някои от тях са имали предшестваща бъбречна недостатъчност, обикновено като последица от дългогодишен захарен диабет. При тези пациенти повишаването на дозата изисква внимание. Тъй като не са известни нежелани последствия от прекратяване на терапията за кратко време, лечението със симвастатин трябва да бъде преустановено няколко дни преди планирана голяма хирургична интервенция или при каквото и да било остро настъпване на значителна промяна в състоянието на пациента.

2. Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия

Лекарят, предписващ комбинирана терапия от симвастатин в съчетание с някои от взаимодействащите с него лекарства, трябва да прецени потенциалните ползи и рискове, както и внимателно да проследява пациентите, особено в продължение на началните месеци на терапията и през периодите на корекция на дозировката, посредством титриране дозата на всяко лекарство. В тези случаи се препоръчва периодично изследване на СРК.

Комбинираната употреба на симвастатин и фибрати или ниацин трябва да се избягва, освен когато ползата от по-нататъшната промяна в липидните нива превъзхожда увеличения риск от тази лекарствена комбинация. Добавката на фибрати или ниацин към HMG-CoA редуктазните инхибитори предизвиква малко допълнително понижаване на LDL-холестерола, но е възможно да се наблюдава по-нататъшно намаляване на триглицеридите и повишаване на HDL-холестерола. Ако някое от тези лекарства трябва да се употребява едновременно със симвастатин, клиничният опит показва, че рискът от миопатия е по-малък при комбинацията с ниацин, отколкото с фибрати.

При пациенти, приемащи едновременно циклоспорин, фибрати или ниацин, дозата на симвастатин обикновено не бива да превишава 10 mg дневно, тъй като рискът от миопатия нараства значително при по-високи дози. Не се препоръчва едновременна употреба на симвастатин с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, HIV протеазни инхибитори и нефазодон. Ако липсва алтернатива на евентуален кратък курс на лечение с итраконазол, кетоконазол, еритромицин или кларитромицин, може да се обмисли краткотрайно спиране на терапията със симвастатин, тъй като няма известни нежелани последствия при краткотрайно прекъсване на медикацията в хода на продължително липидопонижаващо лечение. Едновременната употреба с други лекарства, класифицирани като притежаващи потенциален инхибиторен ефект върху CYP3A4 в терапевтични дози, трябва да се избягва, освен когато ползите от комбинираната терапия превишават увеличения риск.



Хипертриглицеридемия: Въпреки че Зеплан притежава понижаващ триглицеридите ефект, не е показан в случаи на водеща хипертриглицеридемия (например при хиперлипидемия типове – I, IV и V).

Чернодробни ефекти: Лекостепенно асимптомно преходно повишаване на серумните трансаминази може да възникне непосредствено след началото на терапия със симвастатин, което не налага преустановяване на лекарството. Няма доказателства, че тези промени са вследствие на свръхчувствителност към симвастатин.

Препоръчва се да се извършат изследвания на чернодробната функция преди започване на терапията, както и периодично след това (напр. два пъти в годината) през първата година от лечението или до една година след последното повишение на дозата при всички пациенти. Пациенти, достигнали с постепенно повишение доза от 80 mg дневно, трябва да бъдат допълнително изследвани на всеки 3 месеца. Специално внимание трябва да се отделя на пациенти, при които се повишават серумните нива на трансаминазите, като тези пациенти трябва да бъдат по-често и системно изследвани. Ако нивата на трансаминазите се повишават прогресивно, особено ако достигнат трикратно повишение над горната граница на нормата и персistirат, лекарството трябва да бъде прекратено.

Лекарството трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които системно консумират алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Активни чернодробни заболявания или необясними повишения на нивата на трансаминазите са противопоказания за употреба на симвастатин.

Офталмологично изследване: Без наличие на всякаква лекарствена терапия, с течение на времето преобладаващо се очаква увеличаване на непрозрачността на очната леща, като резултат от напредване на възрастта. Понастоящем данните от продължителни клинични проучвания не показват нежелан ефект на симвастатин върху лещата на човешкото око.

Приложение в педиатрията: Не са установени безопасността и ефективността на Зеплан при деца, поради което засега продуктът не се препоръчва за употреба в педиатрията.

Ако пациентът приема Amiodaron или Verapamil и се налага включването на Зеплан, дозата на симвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Гемфиброзил и други фибрати, ниацин (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (1 g дневно):

Тези лекарства повишават риска от миопатия при едновременно приложение със симвастатин, вероятно защото могат да предизвикат миопатия, когато са използвани самостоятелно. (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Мускулни ефекти) Едновременното приложение на гемфиброзил със симвастатин може да повиши значително риска от рабдомиолиза; поради това гемфиброзил и симвастатин не трябва да се употребяват едновременно.

Няма данни за предположение, че тези средства (фибрати, ниацин и гемфиброзил) повлияват фармакокинетиката на симвастатин.



Взаимодействия на ниво СУР3А4: Симвастатин не притежава инхибиторна активност върху СУР3А4, поради което не се очаква да повлиява плазмените нива на други лекарства, метаболизиращи се чрез СУР3А4. Симвастатин обаче е субстрат на СУР3А4. Потенциални инхибитори на СУР3А4 могат да повишат риска от миопатия посредством увеличаване на плазмените нива на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност по време на лечение със симвастатин. Това са циклоспорин, итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, HIV протеазни инхибитори и нефазодон. (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Мускулни ефекти)

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират СУР3А4 и могат да повишат плазмените нива на лекарства, метаболизиращи се от СУР3А4. Ефектът от обичайната консумация (1 чаша от 240 ml на ден) е минимален (13 % повишение на активната плазмена концентрация на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност, измерена като площ под кривата концентрация–време) и е без клинично значение. Много големи количества обаче (над 1 l дневно) значително повишават плазмените нива на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност и трябва да се избягват по време на лечение със симвастатин.

Дигоксин: Едновременното приложение на Зеплан и Дигоксин причинява леко повишение (по-малко от 0.3 ng/ml) на концентрацията на лекарството (чрез радио-имунно измерване) на дигоксиновото ниво в плазмата, в сравнение с едновременно приложение на плацебо и дигоксин.

Кумаринови производни: В две клинични проучвания, едното при здрави доброволци и другото при пациенти с хиперхолестеролемия, приложеният симвастатин в дневна доза 20-40 mg умерено потенцирал ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, съобщавано като International Normalised Ratio (INR), е повишено респективно от изходно ниво 1.7 до 1.8 и от 2.6 до 3.4 в двете изследвания – при доброволците и пациентите. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се изследва преди началото на лечение със симвастатин и сравнително често след започването на терапията, за предпазване от възникване на значима промяна на протромбиновото време. След като е документиран стабилен ход на протромбиновото време, показателят може да се проследява през обичайните интервали, препоръчвани за пациенти на лечение с кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на симвастатин се променя, процедурата трябва да бъде повторена. Терапията със симвастатин не е свързана с кървене или промени на протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Друга съпътстваща терапия: При клинични проучвания Зеплан е използван едновременно с АСЕ инхибитори, бета-блокери, калциеви антагонисти, диуретици и нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAIDs), без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6. Бременост и кърмене

Бременост: Зеплан е противопоказан по време на бременност.

Атеросклерозата е хроничен процес и прекратяването на липидопонижаващата терапия по време на бременност би имала незначителен ефект върху резултатите от продължителното лечение на първична хиперлипидемия. Осъществяването на биосинтеза на стероиди и клетъчни мембрани са съществени компоненти за развитието на плода, включително синтезата на стероиди и клетъчни мембрани. Поради свойството на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, като



Зеплан, да намаляват синтеза на холестерол, а вероятно и на други продукти във веригата на холестероловата биосинтеза, Зеплан е противопоказан за употреба при бременност и при жени в детородна възраст, освен ако пациентките са подходящо протектирани чрез нехормонални методи. Трябва да се препоръча интервал от 1 месец след края на терапията със Зеплан преди планирана бременност. Ако пациентката забременее по време на лечение с лекарството Зеплан, приемът му трябва незабавно да се прекрати и пациентката да бъде информирана относно потенциалната опасност за плода.

Активният метаболит на симвастатин е предизвикал малформации на плода при бременни плъхове. Има съобщения за вродени аномалии при деца, чиито майки са били лекувани по време на бременност с HMG-CoA редуктазни инхибитори.

Тъй като безопасността при бременни жени не е установена и няма сигурна полза от терапията със Зеплан по време на бременност, приложението трябва незабавно да бъде прекратено веднага след установяване на бременност.

Кърмещи майки: Не е известно дали симвастатин или неговите метаболити преминават в майчиното мляко. Зеплан трябва да се избягва по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Зеплан обикновено се понася добре. В основната си част нежеланите реакции обикновено са леки и преходни.

В контролирани клинични проучвания нежеланите ефекти, възникнали с честота от 1% или повече, са коремна болка, запек и флатуленция. Други нежелани реакции, появили се при 0.5-0.9 % от пациентите, са астения и главоболие. Рядко са докладвани миопатия и миозит. В клинично проучване, включващо 4444 пациенти, лекувани със Зеплан в дневна доза 20-40 mg (n = 2221) или плацебо (n = 2223), профилите на безопасност и поносимост на двете групи в продължение на 5.4 години са сравними.

Докладвани са следните допълнителни нежелани реакции по време на продължителни разширени проучвания или при обичайна употреба: гадене, диария, обрив, диспепсия, сърбежи, алоpecia, замаяност, мускулни спазми, миалгия, панкреатит, парестезии, периферна невропатия, повръщане и анемия. В редки случаи имало поява на рабдомиолиза и хепатит/жълтеница. Рядко имало съобщения за изявен синдром на свръхчувствителност, който включва някои от следните симптоми: ангиоедем, синдром, подобен на системен лупус, анафилаксия, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишен ESR, артрит, артралгия, уртикария, фотосенсибилизация, треска, зачервяване, диспнея и общо физическо неразположение.

Лабораторни тестове: Значителни и персистиращи повишения на серумните трансаминази са съобщавани рядко. Докладвани са повишение на алкалната фосфатаза и гама-глутамил-транспептидазата.

Отклоненията в чернодробните проби обикновено са били леки и преходни. Съобщения има за повишени нива на серумната креатин фосфокиназа (СРК), произхождащи от скелетната мускулатура. (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)



Нежелани реакции с неизяснена причинно-следствена връзка: Съобщени са следните нежелани реакции, обаче не е установена причинно-следствена връзка по отношение на терапията със Зеплан: депресия, еритема мултиформе, включително синдром на Stevens-Johnson, левкопения и пурпура.

4.9. Предозиране

Докладвани са единични случаи на предозиране; при пациентите не са наблюдавани специфични симптоми и всички са се възстановили без последствия. Трябва да се предприемат общоприетите мерки.

Максималната плазмена концентрация на инхибиторите е наблюдавана в рамките на 1.3 и 2.4 часа след приложението.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

ATC code: C10AA01

INN: simvastatin

5.1. Фармакодинамични свойства

Симвастатин е липидопонижаващо средство, което се получава синтетично от ферментационен продукт на *Aspergillus terreus*.

Влиянието на LDL-холестерола в атерогенезата е добре документирано в клинични и патофизиологични изследвания, както и при многобройни експерименти с животни. Епидемиологични изследвания установяват, че високото ниво на LDL-холестерола и ниското ниво на HDL-холестерола представляват рискови фактори за развитие на исхемична болест на сърцето.

Зеплан понижава както нормалните, така и повишените плазмени концентрации на LDL-холестерола. LDL се образува от VLDL и се катаболизира главно чрез рецептори с висок афинитет към LDL. Механизмът на понижаващия LDL ефект на Зеплан може да включва както редукция на концентрацията на VLDL холестерол, така и индукция на LDL рецептора, които водят до намаляване на образуването и засилено разграждане на LDL-холестерола.

Аполипопротеин В също така намалява съществено по време на лечение със Зеплан. Тъй като всяка LDL-частица съдържа една молекула аполипопротеин В, а малкият аполипопротеин В се намира и в други липопротеини, се налага мнението, че Зеплан не само причинява отделяне на холестерола от LDL, но също така намалява концентрацията на циркулиращите LDL-частици. В допълнение, Зеплан повишава нивото на HDL-холестерола и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени намаляват съотношенията общ холестерол/HDL-холестерол и LDL/HDL-холестерол.

Зеплан е специфичен инхибитор на HMG-CoA редуктазата - ензимът, който катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат. В терапевтични дози обаче ензимът не се блокира напълно, което допуска наличие на биологично необходими количества мевалонат. Тъй като конверсията на HMG-CoA в мевалонат е ранна стъпка в механизма на биосинтезата на холестерола, не би трябвало да се очаква терапията със Зеплан да причинява кумулация на потенциално токсични стероли. Освен това HMG-CoA лесно се метаболизира обратно до ацетил-CoA, който участва в много процеси на биосинтезата в организма.



5.2. Фармакокинетични свойства

Симвастатин е неактивен лактон, който лесно се хидролизира *in vivo* до съответния бета-хидроксиацид, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

След орално приложение на доза симвастатин при човек, белязан с ^{14}C , 13% от радиоактивността е открита в урината и 60% - във фекалиите. Последното представлява еквивалентни количества от абсорбирано и отделено през жлъчката лекарство, както и неабсорбирано вещество. Плазмените концентрации на общата радиоактивност достигат връх след 4 часа и намаляват бързо до около 10% от пиковата стойност за 12 часа след приема на дозата. Абсорбцията на симвастатин е около 85% от оралната доза.

Симвастатин претърпява екстензивна first-pass екстракция в черния дроб - мястото на неговото първично действие, с последваща екскреция на еквивалентно количество лекарство в жлъчката. Като последица от екстензивната хепатална екстракция на симвастатин (определена на > 60%), наличността на лекарството в общата циркулация е ниска (< 5%).

След приложение на таблетки симвастатин, коефициентът на вариация, на база на междусубектната вариабилност, е бил приблизително 48% от площта под кривата концентрация-време (AUC) от общата инхибиторна активност в циркулацията.

Както симвастатин, така и неговият метаболит бета-хидроксиацид, са свързани във висока степен (приблизително 95 %) с плазмените протеини при човек.

Основните метаболити на симвастатин, налични в човешката плазма, са бета-хидроксиацид на симвастатин и неговите производни - 6' хидрокси, 6' хидроксиметил и 6' ексометилен.

Пиковата плазмена концентрация на активните и общите инхибитори се достига в рамките на 1.3 – 2.4 часа след приема на дозата.

AUC на инхибиторите в общата циркулация расте пропорционално на дозата в рамките на дози от 5 до 80 mg.

По отношение на храненето плазменният профил на инхибиторите не е повлиян, когато симвастатин е приложен непосредствено преди хранене.

Няма данни за кумулиране на симвастатин след многократно повтарящи се дози.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Пероралната летална доза (LD) на симвастатин при мишки е приблизително 3.8 g/kg, а при плъхове приблизително 5 g/kg.

Приложението на високи дози симвастатин и негови аналози при различни животински видове показва спектър от промени в някои тъкани. Тези промени не са неочаквани от гледна точка на използваните екстремни дози, влиянието на лекарствата върху инхибирането на синтеза на мевалоната и съществената роля на таргетния ензим за поддържането на клетъчната хомеостаза. Обстойни данни, касаещи някои от тези промени показват, че те представляват прекомерно патологично нарастване на биохимичния ефект на лекарствата, настъпващо в края на кривата доза-отговор. Следователно, демонстрирани са директно свързани с инхибицията на HMG-CoA редуктазата морфологични промени в чернодробната



тъкан на плъхове, хиперплазия на сквамозния епител на предстомаха на плъхове и мишки и хепатотоксичност при зайци.

При опити върху кучета с високи дозови нива на симвастатин, макар и в много редки случаи, е открита катаракта. Въпреки че няма ясна корелация между степента на понижаване на липидите в серума и развитието на катаракта, е наблюдавана постоянна връзка между високите серумни нива на лекарството и развитието на катаракта, при приложение на симвастатин и подобни HMG-CoA редуктазни инхибитори.

Серумните нива (изразени като общи инхибитори) при кучета, получаващи минимална катарактогенна доза симвастатин от 50 mg/kg дневно, са 6-кратно по-високи, отколкото при хора, приемащи максимална предвидена терапевтична доза от 1.6 mg/kg дневно (на базата на телесно тегло 50 kg).

При кучета, получаващи симвастатин, са наблюдавани повишени стойности на серумните трансминази. Те се появяват като хронични леки повишения, или като преходни ензимни пикове в приблизително 10 до 40% от кучетата, получаващи лекарството. При никое от опитните животни с повишения на трансминазите не са проявени никакви симптоми на заболяване и повишенията на трансминазите не са прогресирали до нива, свързани с хепатална некроза, въпреки непрекъснатото приложение на лекарството. В черния дроб на кучетата, получаващи симвастатин, не са установени хистопатологични промени.

В две изследвания на безопасността на симвастатин при кучета е наблюдавана дегенерация на тестисите. Насочени допълнителни проучвания за установяване естеството на тези промени не са достигнали до успешни резултати, тъй като ефектите не са с добра възпроизводимост и не са свързани с дозата, серумните нива на холестерола или продължителността на лечението. Симвастатин е прилаган за срок до 2 години при кучета в доза от 50 mg/kg дневно, без никакъв ефект върху тестисите.

Некроза на скелетната мускулатура е наблюдавана при изследване върху плъхове с приложение на доза от 90 mg/kg два пъти дневно, но тази дозировка е била летална за плъховете.

Генна токсичност и канцерогенност: Проведени са множество *in vitro* и *in vivo* изследвания на генната токсичност на симвастатин и съответните отворени киселини L-654, 969. Те включват определяне на микробната мутагенеза, мутагенеза в клетки от млечни жлези, начупване на едноспирална ДНК и тестове за хромозомни аберации. Резултатите от тези изследвания не са показали данни за взаимодействие между симвастатин или L-654, 969 и генетичния материал при най-високата нецитотоксична концентрация на разреждане *in vitro* или максимално допустимите дози *in vivo*.

Първоначалните изследвания на канцерогенността, проведени със симвастатин при плъхове и мишки с дозировки, вариращи от 1 до 25 mg/kg дневно. Не се установени данни за свързана с лечението поява на туморни типове в никоя от тъканите на мишките. Статистически значимо ($p \leq 0.05$) увеличение на честотата на аденоми, произхождащи от тиреоидните фоликулни клетки, е наблюдавано при женски плъхове, получаващи симвастатин в доза 25 mg/kg дневно (15.5-кратно превишаваща максималната препоръчителна доза за човек). Този тип доброкачествен тумор е ограничен само при женските плъхове, без да са наблюдавани подобни промени както при мъжки, така и при женски плъхове при по-ниска дозировка (до 5 mg/kg дневно). Тези тумори са вторичен ефект, явяващ се вследствие повишаване на тиреоидния хормонален клирънс, предизвикан от симвастатин, при женските плъхове. Никакво



друго статистически значимо повишение на честотата на туморите не е установено в каквито и да било тъкани на плъхове, получаващи симвастатин.

Данните от двете проучвания показват, че хиперплазия на сквамозния епител на предстомаха е възникнала при всички дозови нива. Тези стомашни промени се ограничават до анатомична структура, която не съществува при човека. Още повече, че подобни клетки, намиращи се на други места (например хранопровода и аноректалната зона на плъховете, мишките и кучетата) остават непроменени.

Резултатите от 73-седмично изследване на канцерогенността при мишки, получаващи симвастатин в дози до 400 mg/kg дневно (250 пъти превишаващи максималната препоръчителна доза за човек с телесно тегло 50 kg) са показали повишена честота на поява на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, пулмонални аденоми и аденоми на жлезата на Harderian. В това проучване не са установени ефекти при доза от 25 mg/kg дневно (15.5 пъти превишаваща максималната препоръчителна доза за човек), както и при резултатите от 92-седмично проучване върху мишки. В допълнително 106-седмично изследване на канцерогенността при плъхове е установена свързана с третирането повишена честота на поява на непрозрачност на лещата (след 103 седмици) и хепатоцелуларни неоплазми при дози от 31 до 62.5 пъти превишаващи максималната препоръчителна доза за човек и при експозиции (базирани на 24-часовата плазмена AUC на общите инхибитори) повече от 3.5-кратно превишаваща тази при доброволци - мъже, приемащи максимална дневна доза от 80 mg симвастатин. Липса на ефект е установена при дозировка от 25 mg/kg дневно (15.5 пъти превишаваща максималната препоръчителна доза при човек) в първоначалното изследване на канцерогенността. Наблюдавано е също така повишение на честотата на поява на тиреоидни хиперпластични лезии, но това се счита за видово специфичен отговор и няма отношение към човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

ЗЕПЛАН филмирана таблетка 10 mg:

Lactose, butylated hydroxyanisole, ascorbic acid, citric acid monohydrate, microcrystalline cellulose PH101, pregelatinised starch, magnesium stearate, Opadry 33G24737

ЗЕПЛАН филмирана таблетка 20 mg:

Lactose, butylated hydroxyanisole, ascorbic acid, citric acid monohydrate, microcrystalline cellulose PH101, pregelatinised starch, magnesium stearate, Opadry 39G22514

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25°C.



6.5. Данни за опаковката

Един или два блистера, съдържащи 14 таблетки, с листовка, са опаковани в сгъваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Зеплан е продукт, регулиращ липидното ниво. Виж 4.2.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GEDEON RICHTER ROMANIA Ltd. - ROMANIA

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZEPLAN 10 mg : 2941/2002/01-02

ZEPLAN 20 mg : 2942/2002/01-02

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPLAN 10 mg : 26.11.2002

ZEPLAN 20 mg : 26.11.2002

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

Май 2004 год.

