

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неосимва 10 mg филмирани таблетки  
Neosimva 10 mg film-coated tablets

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20080026 .....

Разрешение № ..... 1-23185/11-08-2013 .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Одобрение № ..... / .....

Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg симвастатин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 65.825 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Неосимва 10 mg таблетки:

Светло розов цвят, кръгла форма, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "CVN 10" от едната страна и гладки от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато лечението с диета и други нефармакологични средства (напр. упражнения, намаляване на телесното тегло) не са показали ефективност.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата и други липидо-понижаващи средства (като LDL-афереза) или в случай, че такива средства са неподходящи.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

За намаляване на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с изразени атеросклеротични заболявания на сърдечно-съдовата система или захарен диабет, с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнително лечение за корекция на странични рискови фактори и други кардиопротективни лечения (виж точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозовият интервал е между 5-80 mg дневно приемани перорално като еднократна доза вечер. Ако е необходима корекция на дозата, тя трябва да се прави на интервали не по-малки от 4 седмици, до максималната доза 80 mg дневно, приемана като еднократна доза вечер. Дозата от 80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и голям риск от сърдечно-съдови усложнения, които не са постигнали техните цели на



лечение при по-ниски дози и когато се очаква ползите да са повече от потенциалните рискове (виж точки 4.4 и 5.1)

#### Хиперхолестеролемия

Пациентът следва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължи по време на лечението с Неосимва. Обичайната начална доза е 10-20 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер. Пациенти, които се нуждаят от сериозно понижаване на LDL-C (повече от 45%) могат да започнат с начален прием 20-40-mg/дневно, приемани като еднократна доза вечер. Ако е необходимо адаптиране на дозата, то трябва да се провежда, както е описано по-горе.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Въз основа на резултатите от контролирано клинично проучване, препоръчаната доза е 40 mg дневно вечер или 80 mg дневно, в 3 отделни дози от 20 mg, 20 mg, и вечерна доза от 40 mg. При такива пациенти, Неосимва трябва да се използва като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (като LDL-афереза) или в случай, че такова лечение не е налично.

#### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Обичайната доза Неосимва е 20 до 40 mg дневно, приемани като еднократна доза вечер при пациенти с голям риск за развиване на коронарни сърдечни заболявания (CHD, с или без хиперлипидемия). Лекарствената терапия трябва да започне едновременно с диета и физически упражнения. Ако е необходимо титриране на дозата, то трябва да се проведе както е описано по-горе.

#### Комбинирана терапия

Неосимва е ефикасен при самостоятелно приложение или в комбинация със секвестранти на жлъчна киселина. Приемането на дозата следва да се прави 2 часа преди или 4 часа след приемането на лекарства, секвениращи жлъчната киселина.

При пациенти приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил или други фибрати (с изключение на фенофибрат) едновременно с Неосимва, дозата на Неосимва не трябва да превишава 10 mg/ден. При пациенти, приемащи амиодарон или верапамил едновременно с Неосимва, дозата на Неосимва не трябва да превишава 20 mg/дневно. При пациенти, приемащи дилтиазем или амлодипин едновременно с Неосимва, дозата на Неосимва не трябва да надвишава 40 mg/дневно (виж точки 4.4 и 4.5).

#### Дозировка при бъбречна недостатъчност

Не се налага промяна на дозата при пациенти с умерено тежка бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), дози над 10 mg/дневно трябва да се обмислят внимателно, и да се прилагат с повишено внимание, ако се прецени за необходимо.

#### Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага титриране на дозата.

#### Употреба при деца и юноши (10-17 години)



При деца и юноши (момчета II стадий или повече съгласно Tanner и момичета поне една година след първия менструален цикъл, 10-17 годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно вечерта. Децата и юношите трябва да бъдат подложени на стандартна понижаваща холестерола диета, преди началото на лечението с Неосимва. Тази диета трябва да продължи по време на лечението с Неосимва.

Препоръчителната доза варира между 10-40 mg/дневно. Максималната препоръчителна доза е 40 mg/дневно. Дозите трябва да се определят индивидуално според препоръчителната цел на терапията според препоръките за лечение на деца и юноши (виж точка 4.4 и 5.1). Промените трябва да се правят на интервали от 4 седмици или повече.

Опитът с Неосимва при деца, които не са навлезли в пубертета е ограничен.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към Неосимва или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиране на повишени нива на серумните трансаминази;
- Бременност и лактация (виж точка 4.6)
- Едновременно приложение с мощни инхибитори на СYP3A4 (като итраконазол, кетоназол, позаконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (виж точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Миопатия/Рабдомиолиза

Подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, в редки случаи Неосимва може да предизвика развитие на миопатия, която се проявява с мускулни болки, чувствителност или слабост и повишаване нивото на креатин киназата (СК) повече от десет пъти над горната граница на нормалните стойности (ULN). Понякога миопатията протича под формата на рабдомиолиза с или без остра форма на бъбречна недостатъчност, развиваща се вторично в следствие на миоглобинурия и в много редки случаи може да е фатална за пациента. Рискът от миопатия се повишава от високите нива на HMG-CoA редуктазни инхибитори в плазмата.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозозависим. При проведени клинични проучвания, 41 413 пациенти са били лекувани с Неосимва, от които 24 747 (приблизително 60%) са били включени в проучвания със среден период на проследяване от поне 4 години, случаите на миопатия са приблизително 0,03%, 0,08% и 0,61% съответно при дози от 20, 40 и 80 mg/дневно. В тези проучвания, пациентите са били внимателно мониторирани и някои лекарствени продукти, които биха предизвикали взаимодействия са били изключени.

При клинично изпитване, в което пациенти с анамнеза на инфаркт на миокарда, са били лекувани с Неосимва 80 mg/дневно (среден период на проследяване от 6,7 години), появата на миопатия беше приблизително 1,0% в сравнение с 0,02% за пациенти, приемащи 20 mg/дневно. Около половината от тези случаи на миопатия са се случили през първата година на лечението. Разпространението на миопатия по време на всяка следваща година от лечението е било приблизително 0,1% (виж точки 4.8 и 5.1).

##### Определяне на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при наличие на други възможни причини за повишаването ѝ, тъй като това би довело до затруднена интерпретация на резултатите. Ако нивата на СК са значително по-високи от





нормалните стойности (> 5 над ULN), трябва да се проведе повторно изпитване в рамките на 5 до 7 дни за потвърждаване на резултатите.

#### Преди започване на лечението

Всички пациенти, които започват лечение с Неосимва, или такива при които дозата Неосимва е увеличена, трябва да бъдат уведомени за риска от развиване на миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза трябва да се обърне особено внимание. За да се определи изходна референтна стойност, нивата на СК трябва да се измерят преди започване на лечението в следните ситуации:

- Пациенти в старческа възраст (възраст над 65 години);
- Пациенти от женски пол;
- Бъбречно увреждане;
- Неовладян хипотиреоидизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- Предходни случаи на мускулна токсичност от лечение със статини или фибрати
- Злоупотреба с алкохол.

В такива ситуации трябва да се обсъди риска, свързан с провеждане на лечение спрямо възможните ползи за пациента, като се препоръчва клинично мониториране. Ако пациентът има анамнеза за мускулно заболяване по време на прием на фибрат или статин, лечение с друг представител от същия клас лекарствени продукти трябва да бъде назначавано с особено внимание. Ако СК нивата са значително по-високи от нормалните стойности (> 5 над ULN), подобно лечение не трябва да бъде започвано.

#### По време на лечението

Ако по време на лечение със статини се появи мускулна болка, слабост или крампи, трябва да се изследват нивата на СК на пациента. Ако се установи, че нивата са значително по-високи от нормалните (> 5 над ULN), при отсъствие на физическо натоварване, лечението трябва да бъде преустановено. Ако мускулните симптоми са силни и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на СК да са под 5 x ULN, трябва да се помисли за преустановяване на лечението. Ако има съмнения за миопатия поради други причини, лечението трябва да бъде преустановено.

Ако симптомите изчезнат и нивата на СК се възстановят, следва да се обмисли подновяване на лечението със статин или започване на лечение с алтернативен статин с най-ниска доза и непрекъснат мониторинг.

По-голяма честота на миопатия беше наблюдавана при пациенти титрирани с 80 mg доза (виж точка 5.1). Периодичните измервания на СК се препоръчват, тъй като може да са полезни при определяне на подклиничните случаи на миопатия. Въпреки това не е сигурно, че такова мониториране ще предотврати миопатията.

Лечението с Неосимва трябва да бъде временно спряно няколко дни преди планова операция и ако се появи сериозна медицинска или хирургична намеса или състояние.

#### Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия (виж също точка 4.5)

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава значително при едновременното приложение на Неосимва с мощни инхибитори на СУРЗАА: итраконазол, кетоназол, позаконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин.



HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), нефазодон), както и гемфиброзил, циклоспорин и даназол (виж точка 4.2).

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава също и при едновременното приложение на други фибрати или от едновременната употреба на амиодарон или верапамил с по-високи дози Неосимва (виж точки 4.2 и 4.5). Рискът се увеличава при едновременното приложение на дилтиазем или амлодипин с Неосимва 80 mg (виж точки 4.2 и 4.5). Рискът от развитие на миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при едновременното приложение на фусидова киселина със статини (виж точка 4.5).

Следователно, по отношение на СYP3A4 инхибитори, употребата на Неосимва едновременно с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (виж точки 4.3 и 4.5).

В случай, че се налага лечение с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин, приемът на Неосимва трябва да се преустанови за периода на другото лечение. Освен това е необходимо повишено внимание при комбиниране на Неосимва с други не толкова мощни СYP3A4 инхибитори: флуконазол, циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж точки 4.2 и 4.5).

Едновременният прием на сок от грейпфрут и Неосимва трябва да се избягва.

Дневната доза на Неосимва не трябва да превишава 10 mg при пациенти започнали съпътстващо лечение с циклоспорин, даназол или гемфиброзил. Комбинираното приложение на Неосимва с гемфиброзил трябва да бъде избягвано, освен ако очакваните ползи надхвърлят повишения риск от тази комбинация. Ползата от комбинираната употреба на Неосимва 10 mg дневно с други фибрати (освен фенофибрат), циклоспорин или даназол трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от такива комбинации (виж точки 4.2 и 4.5)

Трябва да се обърне внимание и при предписване на фенофибрат с Неосимва, тъй като и двете лекарствени средства, приемани по отделно, могат да доведат до развитие на миопатия.

Трябва да се избягва комбинираното приложение на Неосимва в дози по-високи от 20 mg дневно с амиодарон или верапамил, освен ако клиничните ползи надвишават повишения риск от миопатия (виж точки 4.2 и 4.5).

Комбинираната употреба на дози Неосимва по-високи от 40 mg дневно с дилтиазем или амлодипин трябва да се избягва, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от миопатия (виж точки 4.2 и 4.5)

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са били асоциирани с едновременното прилагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори и липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) ниацин (никотинова киселина), като нито едно не може да причини миопатия, когато се прилага самостоятелно.

Лекари, които са планирали комбинирана терапия с Неосимва и липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) ниацин (никотинова киселина) или продукти, които съдържат ниацин, трябва внимателно да оценят потенциалните ползи и рискове и трябва отблизо да следят пациентите за някакви признаци или симптоми на мускулна болка, болезненост или слабост, особено по време на първите месеци от терапията и когато дозата на някой от медицинските продукти е увеличена.





В междинен анализ на текущо клинично изпитване, независим комитет по контрол на безопасността идентифицирал по-висока от очакваната поява на миопатия при пациенти от Китай, които приемат Неосимва 40 mg и никотинова киселина/ларопипрант 2000 mg/40 mg. Следователно трябва предпазливост при лечението на пациенти от Китай с Неосимва (особено дози от 40 mg или по-високи) прилагани заедно с липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) ниацин (никотинова киселина) или продукти, съдържащи ниацин. Тъй като рискът от миопатия със статини е дозозависим, използването на Неосимва 80 mg с липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) ниацин (никотинова киселина) или продукти, съдържащи ниацин, не се препоръчва при пациенти от Китай. Не е известно дали има повишен риск от миопатия при други пациенти от Азия, лекувани с Неосимва прилаган заедно с липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) ниацин (никотинова киселина) или продукти, съдържащи ниацин.

Ако се налага комбинирано приложение, пациентите приемащи фусидова киселина и Неосимва трябва да бъдат мониторирани внимателно (виж точки 4.5). Може да се обмисли временно прекъсване на лечението с Неосимва.

#### Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, изложени на висок риск на бъдещ диабет, могат да доведат до ниво на хипергликемия, където е подходяща официална диабетна грижа. Този риск обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациенти, изложени на риск (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/L, ИТМ  $> 30\text{kg/m}^2$ , повишени триглицериди, хипертония), следва да бъдат клинично и биохимично проследявани в съответствие с националните насоки.

#### Чернодробни ефекти

В клинични проучвания при няколко възрастни пациенти, приемащи Неосимва са наблюдавани постоянно повишени нива на серумните трансaminaзи (до  $> 3 \times \text{ULN}$ ). При спиране или преустановяване на лечението с Неосимва нивата на серумните трансaminaзи обикновено бавно се понижават до изходните стойности.

Преди започване на лечението и след това се препоръчва изследване на чернодробната функция и особено когато е клинично показано. При пациенти, които приемат дози до 80 mg трябва да се провеждат допълнителни тестове преди титриране на дозата, 3 месеца след титриране на дозата до 80 mg, и периодично след това (напр. веднъж на половин година) през първата година от лечението. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите, при които нивата на серумните трансaminaзи се повишават, като при тях измерването трябва да се повтори веднага и да се провежда по-често. Ако се наблюдава тенденция за повишаване на нивата на серумните трансaminaзи, и особено, ако повишението им е повече от три пъти над горната граница на нормата и е трайно, лечението с Неосимва трябва да бъде преустановено.

Продуктът трябва да се назначава с внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол.

Както и при други липидо-понижаващи средства и при лечение с Неосимва има съобщения за умерено повишаване на серумните трансaminaзи ( $< 3 \times \text{ULN}$ ). Тези промени възникнали скоро след започване на терапия с Неосимва често са преходни, не се придружават от клинични прояви и не изискват прекъсване на лечението.

Интерстициално белодробно заболяване



Съобщено е за случаи на интерстициално белодробно заболяване при някои статини, включително симвастатин особено при дългосрочна терапия (виж точка 4.8). Проявяващите се симптоми може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако се подозира, че пациент е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статини трябва да се прекрати.

**Употреба при деца и юноши (10-17 годишна възраст)**

Безопасността и ефективността на Неосимва при пациенти на възраст между 10 и 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били оценени в контролирано клинично изпитване на момчета II стадий или повече съгласно Тапег и момичета поне една година след първия менструален цикъл. Пациентите, лекувани с Неосимва са имали нежелани реакции като цяло подобни на тези на пациенти, лекувани с плацебо. Дози, по-големи от 40 mg, са били проучвани в тази група. В това ограничено контролирано изпитване, няма забележим ефект върху растежа или сексуалното съзряване на юношите и девойките или някакъв ефект върху дължината на менструалния цикъл на девойките. (виж точки 4.2, 4.8 и 5.1). Девойките трябва да бъдат посъветвани за подходящи контрацептивни методи, докато са подложени на терапия с Неосимва (виж точки 4.3 и 4.6). При пациенти на възраст по-малко от 18 години, ефикасността и безопасността не са били проучвани за периодите на лечение, които имат продължителност повече от 48 седмици и дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и сексуалното съзряване не са известни. Неосимва не е бил проучван при пациенти, които са на възраст по-малко от 10 години, нито при деца, които не са навлезли в пубертета и момичета, които не са имали все още менструален цикъл.

#### Помощни вещества

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбация не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействия са извършвани само с възрастни.

#### Фармакодинамични взаимодействия

*Взаимодействия с други липидо-понижаващи лекарствени продукти, които могат да предизвикат миопатия приемани самостоятелно*

Рискът от развиване на миопатия, включително рабдомиолиза, се повишава при едновременното приложение с фибрати. Освен това съществува фармакокинетично взаимодействие с гемфиброзил, което води до повишаване на плазмените нива на Неосимва (виж по-долу, *Фармакокинетични взаимодействия* и точки 4.2 и 4.4). Когато Неосимва и фенофибрат се прилагат едновременно няма доказателства, че рискът от развиване на миопатия е равен на сумата от индивидуалния риск за всеки лекарствен продукт. За другите фибрати няма налични данни относно лекарствената безопасност и фармакокинетиката. Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са били асоциирани с едновременното прилагане на Неосимва и липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) нивацин (виж точка 4.4).



### **Фармакокинетични взаимодействия**

Препоръките за предписване в случаи на взаимодействия с други лекарствени продукти са обобщени в таблицата по-долу (допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.2, 4.3 и 4.4).

<b>Взаимодействия с лекарствени продукти свързани с повишен риск от развитие на миопатия/рабдомиолиза</b>	
<b>Взаимодействащ лекарствен продукт</b>	<b>Препоръки за предписване</b>
Мощни инхибитори на CYP3A4: Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Еритромицин  Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) Нефазодон	<b>Противопоказани с Неосимва</b>
Гемфиброзил	Да се избягва, но ако приемът е необходим, да не се надвишава дневна доза от 10 mg Неосимва
Циклспорин Даназол Други фибрати (с изключение на фенофибрат)	Да не се надвишава дневна доза от 10 mg Неосимва
Амиодарон Верапамил	Да не се надвишава дневна доза от 20 mg Неосимва
Дилтиазем Амлодипин	Да не се надвишава дневна доза от 40 mg Неосимва
Фусидова киселина	Пациентите следва да се мониторираат внимателно. Може да се обмисли временно спиране на лечението с Неосимва .
Сок от грейпфрут	Да се избягва консумацията на сок от грейпфрут по време на лечение с Неосимва

### **Ефекти на други лекарствени продукти върху Неосимва**

#### *Взаимодействия включващи инхибитори на CYP3A4*

Неосимва е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от развитие на миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност в плазмата по време на лечението с Неосимва. Такива инхибитори са итраконазол, кетоконазол, позаконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир) и нефазодон. Едновременното приложение на итраконазол води до повече от 10-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина (активният метаболит бета-хидроксикиселина). Телитромицин предизвиква 11-кратно повишаване на експозицията на симвастатинова киселина.

Поради тази причина комбинацията с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, HIV-протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), еритромицин, кларитромицин, телитромицин и





нефазодон е противопоказана. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, позаконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е неизбежно, приема на Неосимва трябва да бъде преустановен за периода на другото лечение. Комбинацията на Неосимва с други не толкова мощни инхибитори на СYP3A4: флуконазол, циклоспорин, верапамил, дилтиазем (виж точка 4.2 и 4.4) също изисква повишено внимание.

#### **Флуконазол**

Докладвани са редки случаи на рабдомиолиза, свързана с едновременното приложение на симвастатин и флуконазол (виж точка 4.4).

#### **Циклоспорин**

Рискът от развитие на миопатия/рабдомиолиза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин предимно с по-високи дози Неосимва (виж точка 4.2 и 4.4). Затова дозата на Неосимва не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, които едновременно се лекуват и с циклоспорин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, установено е, че циклоспорин води до повишаване на площта под кривата (AUC) на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Повишаване на AUC на симвастатиновата киселина вероятно се дължи от части на инхибирането на СYP3A4.

#### **Даназол**

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на даназол с по-високи дози Неосимва (виж точки 4.2 и 4.4).

#### **Гемфиброзил**

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатиновата киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибирането на пътя на глюкоронидацията (виж точки 4.2 и 4.4).

#### **Амиодарон**

Рискът от развитие на миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на амиодарон с по-високи дози Неосимва (виж точки 4.4). В клинично проучване за миопатия било съобщено при 6% от пациентите, приемащи Неосимва 80 mg и амиодарон. Следователно дозата Неосимва не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, които получават едновременно лечение с амиодарон, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

#### **Калциеви блокери**

##### **Верапамил**

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е повишен при едновременното приложение на верапамил с 40 mg или 80 mg Неосимва (виж точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на верапамил води до 2,3-кратно повишаване на експозицията на симвастатиновата киселина, което вероятно се дължи от части на инхибирането на СYP3A4. Затова при пациенти, получаващи едновременно лечение с верапамил дневната доза на Неосимва не трябва да надвишава 20 mg, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

##### **Дилтиазем**

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е повишен от едновременното приложение на дилтиазем с 80 mg симвастатин (виж точка 4.4) Рискът от развитие на миопатия при пациенти, приемащи 40 mg Неосимва не се увеличава при съвместния прием на дилтиазем (виж точка 4.4). В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на дилтиазем води до 2,7-кратно нарастване на експозицията на симвастатинова киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на СYP3A4. Затова при пациенти, приемащи едновременно лечение с дилтиазем дневната дозата на Неосимва не трябва да надвишава



40 mg, освен ако очакваната клиничната полза не надвишава увеличения риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза.

#### *Амлодипин*

Пациенти на амлодипин, лекувани едновременно с Неосимва 80 mg имат повишен риск от миопатия. Рискът от миопатия при пациенти, които приемат Неосимва 40 mg не е бил повишен от едновременното приложение на амлодипин. Във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на амлодипин е причинило 1,6 пъти повишение в експозицията на симвастатинова киселина. Следователно дозата Неосимва не трябва да надвишава 40 mg дневно при пациенти, които получават едновременно лечение с амлодипин, освен ако клиничната полза не надвишава повишения риск от миопатия и рабдомиолиза.

#### *Ниацин (никотинова киселина)*

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са били асоциирани с едновременното прилагане на Неосимва и липидо-променящи дози ( $\geq 1$  g/дневно) ниацин (никотинова киселина). Във фармакокинетично проучване, едновременното прилагане на единична доза никотинова киселина 2 g с удължено освобождаване с Неосимва 20 mg е довело до умерено увеличаване на площта под кривата доза-ефект (AUC) на Неосимва и симвастатинова киселина и на Стах на плазмените концентрации на симвастатинова киселина.

#### *Фусидова киселина*

Рискът от развитие на миопатия може да се увеличи чрез едновременно приложение на фусидова киселина и статини, включително Неосимва. Съобщава се за изолирани случаи на рабдомиолиза при прием на Неосимва. Може да се обмисли временно спиране на лечението с Неосимва. Ако възникне необходимост пациентите приемащи фусидова киселина и Неосимва следва да се мониторират внимателно (виж точка 4.4).

#### *Сок от грейпфрут*

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества сок от грейпфрут (над 1 литър дневно) и Неосимва води до 7-кратно увеличение на експозицията на симвастатинова киселина. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и Неосимва вечер също води до 1,9-кратно увеличение. Затова приемът на сок от грейпфрут по време на лечение с Неосимва трябва да се избягва.

#### *Колхицин*

Няма съобщения за миопатия и рабдомиолиза при едновременното приложение на колхицин и Неосимва при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение на такива пациенти, приемащи тази комбинация.

#### *Рифампицин*

Тъй като рифампицин е силен CYP3A4 индуктор пациенти, които започват дългосрочна терапия с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) могат да изпитат загуба на ефикасността на симвастатин. Във фармакокинетично изследване при нормални доброволци, площта под кривата доза-ефект (AUC) за симвастатинова киселина беше намалена с 93% при едновременното приложение на рифампицин.

#### *Ефекти на Неосимва върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти*

Неосимва не притежава инхибиращ ефект върху цитохром P450 3A4. Следователно не се очаква, че Неосимва би повлиял плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират чрез цитохром P450 3A4.

#### *Перорални антикоагуланти*

В две клинични проучвания, едното при здрави доброволци, а другото при болни с хиперхолестеролемия е установено, че Неосимва в дози 20-40 mg/дневно умерено



потенцира ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време, отчитано като *International Normalized Ratio (INR)*, нараства от изходни стойности от 1,7 до 1,8 и от 2,6 до 3,4 респективно при доброволците и при болните. Съобщенията за случаи на повишено INR са много редки. При пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти протромбиновото време трябва да се определя преди започване на лечението с Неосимва и достатъчно често в ранния етап от лечението, за да се гарантира липсата на значителни промени на този показател. Веднъж след документиране на стабилно състояние на протромбиновото време, то може да се мониторира на обичайните интервали при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. В случай, че дозата Неосимва се промени или приемът се прекрати, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с Неосимва не се свързва с повишен риск от кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### *Бременност*

Неосимва е противопоказан по време на бременност (виж точка 4.3).

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с Неосимва при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на НМГ-СоА редуктазни инхибитори. При анализ на приблизително 200 проследени бременности, които са били изложени през първото тримесечие на Неосимва или друг близък НМГ-СоА редуктазен инхибитор, е установено че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази при общата популация. Броят на бременностите е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5-кратно или по-голямо увеличение на вродените аномалии спрямо общият им брой.

Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациентки, приемащи Неосимва или други близки НМГ-СоА редуктазни инхибитори се различава от наблюдаваната при общата популация, лечението на майки с Неосимва може да доведе до намаляване във фетуса на нивата на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на липидо-понижаващите лекарствени продукти по време на бременността би имало много малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестероolemия. Поради тези причини Неосимва не трябва да се използва от бременни жени или такива, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Неосимва трябва да бъде преустановено през периода на бременността или докато не се установи, че жената не е бременна. (виж точки 4.3 и 5.3).

##### *Кърмене*

Не е известно дали симвастин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради възможност от възникване на тежки нежелани лекарствени реакции, жените, които приемат Неосимва не трябва да кърмят (виж точка 4.3).

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

Неосимва няма или има незначително въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че има редки съобщения за световъртеж в постмаркетингови проучвания.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, които са съобщени по време на клинични





проучвания и/или постмаркетингови наблюдения се категоризират на базата на оценка на тяхната честота в обширни, дългосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания, включително HPS и 4S, респективно с 20 536 и 4 444 пациенти (виж точка 5.1). При HPS са записани само тежките нежелани лекарствени реакции като миалгия, увеличение на серумните трансaminaзи и СК. При 4S всички описани по-долу нежелани лекарствени реакции са записвани. В случаите когато честотата на нежеланите лекарствени реакции е по-ниска до или подобна на плацебо в тези проучвания и е била налице сходна причинно-следствена връзка при спонтанните съобщения, тези нежелани реакции са категоризирани като „редки“.

При HPS (виж точка 5.1) включващо 20 536 пациенти, лекувани с 40 mg/дневно симвастатин (n = 10 269) или плацебо (n = 10 267), профилите на безопасност са сравними между пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg и пациенти, приемали плацебо през средно 5 години от проучването. Степента на прекъсване поради нежелани лекарствени реакции са сравними (4,8 % при пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 5,1 % при пациенти, приемащи плацебо). Честотата на миопатия бе < 0,1 % при пациенти, лекувани със симвастатин 40 mg. Повишени трансaminaзи (> 3 x ULN, потвърдени чрез повтаряне на теста) се съобщават при 0,21 % (n = 21) от пациентите, лекувани със симвастатин 40 mg, в сравнение с 0,09 % (n = 9) от пациентите, приемащи плацебо.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, се подрежда по следния начин:

Много чести (> 1/10),

Чести ( $\geq 1/100 < 1/10$ ),

Нечести ( $\geq 1/1,000 < 1/100$ ),

Редки ( $\geq 1/10,000 < 1/1,000$ ),

Много редки (< 1/10,000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изготвена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

*Редки:* анемия

Психични нарушения:

*Много редки:* безсъние

*С неизвестна честота:* депресия

Нарушения на нервната система:

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

*Много редки:* нарушение на паметта

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

*С неизвестна честота:* интерстициално белодробно заболяване (виж точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения:

*Редки:* констипация, коремни болки, флатуленция, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения:

*Редки:* хепатит/жълтеница

*Много редки:* чернодробен колапс

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:



*Редки:* обрив, пруритус, алоpecia

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

*Редки:* миопатия\* (включително миозит), рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4), миалгия, мускулни крампи

С неизвестна честота: тендинопатия, понякога се усложнява от руптура

\* В клинично изпитване, миопатия се е появявала често при пациенти, лекувани със < Неосимва > 80 mg/дневно в сравнение с пациенти, лекувани с 20 mg/дневно (съответно 1,0 % спрямо 0,02 %).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

С неизвестна честота: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

*Редки:* астения

Рядко се съобщава за изразен синдром на свръхчувствителност, включващ някои от следните прояви: ангиоедема, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, ускорена СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, треска, зачервяване, диспнея и физическо неразположение.

Изследвания:

*Редки:* повишения в серумните трансминази (аланин-аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамил трансептидаза) (виж точка 4.4 *Чернодробни ефекти*), повишена алкалин фосфатаза, повишение в серумните нива на СК (виж точка 4.4).

Докладвани са следните допълнителни нежелани реакции с някои статини:

- нарушения на съня, включително кошмари
- загуба на паметта
- сексуална дисфункция.
- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/L, ИТМ > 30kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, история на хипертония).

Деца и юноши (10-17 годишна възраст)

В 48-седмично проучване на деца и юноши (момчета II стадий или повече съгласно Тапег и момичета поне една година след първия менструален цикъл), на възраст между 10 и 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n=175), профилът на безопасност и поносимост на групата, лекувана с Неосимва беше като цяло подобна на тази на групата, лекувана с плацебо. Дългосрочните ефекти върху физическото, интелектуалното и сексуалното съзряване не са известни. Понастоящем няма налични достатъчно данни след една година от лечението (виж точки 4.2, 4.4 и 5.1).

#### 4.9 Предозиране

Досега има няколко случая на съобщено предозиране. Максималната приета доза е била 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили напълно. Няма специфично лечение в случай на



предозирание. В такива случаи трябва да се предприемат поддържащи мерки и да се прилагат симптоматични средства.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори  
АТС код: C10A A01

След перорално поглъщане, симвастатинът, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до кореспондираща бета-хидроксикисела форма, която е много активна в инхибирането на HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси – 3 метилглутарил-CoA-редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA редуктазата до мевалонат, ранен скорост-лимитиращ етап в биосинтеза на холестерол.

Установено е, че Неосимва намалява еднакво нормалните и повишените нива на LDL-C концентрацията. LDL се образува от протеин с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизира главно от LDL рецептори с висок афинитет. Механизмът на LDL-понижаващото действие на Неосимва може да включва както намаляване на концентрацията на VLDL-холестерола (VLDL-C) и индукция на LDL рецептора, което води до намаляване на производството и стимулиране катаболизма на LDL-C. Аполипопротеин В също намалява съществено по време на лечението с Неосимва. Освен това Неосимва умерено повишава концентрацията на HDL-C и намалява плазмените триглицериди. В резултат на тези промени съотношението на общия и HDL холестерола и LDL към HDL холестерола намалява.

#### Висок риск от коронарно сърдечно заболяване (CHD) или съществуващо коронарно сърдечно заболяване

В *Heart Protection Study* (HPS), ефектът от лечението със симвастатин е оценен при 20 536 пациенти (на възраст 40-80 години), с или без хиперлипидемия и коронарно сърдечно заболяване, друга оклузивна артериална болест или захарен диабет. В това проучване 10 269 пациенти са лекувани със симвастатин 40 mg дневно и 10 267 пациенти, които са приемали плацебо със средна продължителност от 5 години. В началото на проучването 6 793 пациенти (33 %) са били с нива на LDL холестерола под 116 mg/dL; 5 063 пациенти (25 %) са били с нива между 116 mg/dL и 135 mg/dL; 8 680 пациенти (42 %) са били с нива по-високи от 135 mg/dL.

Лечението със симвастатин 40 mg дневно, сравнено с прием на плацебо значително намалява риска от смъртност (1328 [12,9 %] при пациентите, приемащи симвастатин срещу 1507 [14,7 %] пациенти, приемащи плацебо;  $p = 0,0003$ ), дължащо се на 18 % намаляване на смъртността при коронарни инциденти (587 [5,7 %] срещу 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; намаляване на абсолютния риск с 1,2 %). Намаляването на смъртността от извънсърдечни причини не достига статистическа значимост. Неосимва също така намалява риска от тежки коронарни инциденти (съставна крайна точка, състояща се от нефатален инфаркт на миокарда или смърт от коронарно сърдечно заболяване) с 27 % ( $p < 0,0001$ ). Неосимва намалява необходимостта от процедури за коронарна реваascularизация (включително коронарен байпас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика), както и периферни и други некоронарни реваascularизиращи процедури с 30 % ( $p < 0,0001$ ) и респективно с 16 % ( $p = 0,006$ ). Неосимва намалява риска от мозъчен удар с 25 % ( $p < 0,0001$ ), което би могло да се обясни с 30 % редуциране на исхемичните инсулти ( $p < 0,0001$ ). В допълнение към това, в подгрупата на пациенти с диабет, Неосимва намалява риска от развиване на макроваскуларни усложнения, включително периферна реваascularизиращи процедури (оперативни интервенции или ангиопластика), намалява честотата на ампутация на крайници или улцерации на подбедриците с 21 % ( $p = 0,029$ ).





Пропорционалното намаление на честотата на събитията беше подобно при всички проучвани подгрупи пациенти, включително такива без коронарно заболяване но с цереброваскуларно или периферно артериално заболяване, мъже и жени, такива на възраст под или над 70 години по време на включване в проучването, наличие или отсъствие на хипертония, и особено тези с нива на LDL холестерол под 3,0 mmol/l при включването.

В *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (48), ефектът на лечението със симвастатин върху общата смъртност беше оценен при 4 444 пациенти с коронарно сърдечно заболяване и изходни стойности на общия холестерол между 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване, пациентите с ангина или с прекаран инфаркт на миокарда (MI) са лекувани с диета, стандартни грижи, и или симвастатин 20-40 mg дневно (n = 2,221) или плацебо (n = 2,223) за средна продължителност от 5,4 години. Неосимва намалява риска от смърт с 30 % (абсолютно намаление на риска с 3,3 %). Рискът от смърт, като следствие на коронарно заболяване беше редуциран с 42 % (абсолютно намаление на риска с 3,5 %). Неосимва също намалява риска от тежки коронарни инциденти (смърт от коронарно заболяване заедно с потвърден в болница 'тих' нефатален инфаркт на миокарда) с 34 %. Освен това Неосимва значително намалява риска от фатални и нефатални цереброваскуларни инциденти (мозъчен инсулт и преходни искемични атаки) с 28 %. По отношение на смъртност от не сърдечно-съдов характер, не беше установена статистически значима разлика между групите.

Проучването за ефективността на допълнителни намаления в холестерола и хомоцистеина (SEARCH) оценило ефекта от лечение със симвастатин 80 mg спрямо 20 mg (среден период на проследяване 6,7 години) при големи съдови инциденти (MVEs, определени като фатални CHD, нефатални MMI, процедура по коронарна реваскуларизация, нефатален или фатален инфаркт, или процедура по периферна реваскуларизация) при 12,064 пациенти с анамнеза на инфаркт на миокарда. Няма значителна разлика в появата на MVE между двете групи: симвастатин 20 mg (n = 1553; 25,7 %) спрямо симвастатин 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 до 1,01. Абсолютната разлика в LDL-C между двете групи по време на проучването беше  $0,35 \pm 0,01$  mmol/L. Процентите на безопасност били подобни между двете групи на лечение, освен че появата на миопатия беше приблизително 1,0% за пациентите на симвастатин 80 mg в сравнение с 0,02 % за пациентите на 20 mg. Приблизително половината от тези случаи на миопатия се появили през първата година на лечението. Появата на миопатия по време на всяка следваща година от лечението беше приблизително 0,1 %

#### Първична хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия

В проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на симвастатин 10, 20, 40 и 80 mg дневно при пациенти с хиперхолестеролемия, средното намаление на LDL холестерола бе съответно 30, 38, 41 и 47 %. В проучвания с пациенти с комбинирана (смесва) хиперлипидемия на лечение с Неосимва 40 mg и 80 mg, средното понижаване на триглицеридите бе съответно 28 и 33 % (плацебо: 2 %), а средното понижаване на HDL холестерола бе съответно 13 и 16 % (плацебо: 3 %).

#### Клинични проучвания при деца и юноши (10-17 годишна възраст)

В двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване, 175 пациенти (99 момчета II стадий или повече съгласно Таблет и 76 момичета поне една година след първия менструален цикъл) на възраст между 10 и 17 години (средна възраст 14,1 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (heFH) са били рандомизирани към Неосимва или плацебо за период от 24 седмици (основно проучване). Включването в проучването изиско изходно LDL-C ниво между 160 и 400 mg/dL, и поне един родител с LDL-C ниво  $\geq 160$  mg/dL. Дозата симвастатин (веднъж дневно вечерта) беше 10 mg за първите 8 седмици, 20 mg за следващите 8 седмици, и 40 mg за последните 8 седмици.



mg за вторите 8 седмици и 40 mg след това. При 24-седмично удължаване, 144 избраха да продължат лечението и получаваха симвастатин 40 mg или плацебо.

Неосимва значително е намалил плазмените нива на LDL-C, TG и Apo B. Резултатите от удължаването на 48 седмици били сравними с тези, наблюдавани в основното проучване. След 24 седмици лечение, средната достигната LDL-C стойност беше 124,9 mg/dL (обхват: 64,0 -289,0 mg/dL) в групата на симвастатин 40 mg в сравнение с 207,8 mg/dL (обхват: 128,0-334,0mg/dL) в групата на плацебо.

След 24 седмици лечение със симвастатин (с дози, които се увеличават от 10, 20 и до 40 mg дневно на 8-седмични интервали), Неосимва е намалил средната LDL-C с 36,8 % (плацебо: 1,1% увеличаване от изходното ниво), Apo B с 32,4 % (плацебо: 0,5 %) и междинни TG нива с 7,9 % (плацебо: 3,2 %) и повишени средни HDL-C нива с 8,3 % (плацебо: 3,6 %). Дългосрочните ползи на симвастатин върху сърдечно-съдовите инциденти при деца с hеFH са неизвестни. Безопасността и ефикасността на дози над 40 mg дневно не са били проучвани при деца с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Дългосрочната ефикасност на терапията със симвастатин през детството, за да се намали заболяемостта и смъртността през зрялата възраст, не беше установена.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Неосимва е неактивен лактон, който незабавно се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидроксикиселина, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата протича главно в черния дроб; скоростта на хидролиза в човешката плазма е много ниска. Фармакокинетичните свойства са били оценени при възрастни. Няма налични фармакокинетични данни при деца и възрастни.

### Абсорбция

При хора симвастатин се абсорбира много добре и преминава широка *first-pass* чернодробна екстракция. Този процес в черния дроб е зависим от чернодробния кръвоток. Черният дроб е главното място на действие на активната форма. Установено е, че наличността на бета-хидроксикиселината в системното кръвообращение след перорален прием на симвастатин е по-малко от 5% дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига приблизително 1-2 часа след приемането на симвастатин. Едновременното приемане на храна не повлиява степента на абсорбция.

Фармакокинетиката на еднократна и на многократни дози симвастатин показва, че след многократен прием на лекарствения продукт не се наблюдава ефект на натрупване.

### Разпределение

Неосимва и активният му метаболит се свързват с плазмените протеини в > 95%.

### Елиминация

Симвастатин е субстрат на CYP3A4 (виж точки 4.3 и 4.5). Най-важните метаболити на Неосимва, налични в плазмата, са бета-хидроксикиселина и още четири активни метаболита. След перорална доза радиоактивен симвастатин, приета от човек, 13% от радиоактивността се излъчва с урината и 60% с фецеса в рамките на 96 часа. Намиращите се във фецеса количества представляват абсорбирани еквиваленти на лекарствения продукт, излъчени в жлъчния сок, както и неабсорбиран лекарствен продукт. След интравенозно приложение на бета-хидроксикиселина, времето на полуживот е средно 1,9 часа. Средно само около 0,3% от iv доза се излъчва с урината като инхибитори.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност





На база на конвенционалните изпитвания върху животни по отношение на фармакодинамиката, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност не се установяват рискове за пациентите, които да се дължат на фармакологични механизми. При максимално поносими дози при плъхове, както и при зайци, симвастатин не води до фетални малформации, и няма ефект върху фертилността, репродуктивните функции или неонаталното развитие.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте (нишесте 1500), аскорбинова киселина, лимонена киселина монохидрат, бутилхидроксианизол, магнезиев стеарат, опадрай 20A54692 розов.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са опаковани в PVC/PVdC/алуминиеви блистери по 14, 28 и 84 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20080026

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА {ДД/ММ/ГГГГ}**

13.02.2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА {ММ/ГГГГ}**

Юли 2013

