

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medilip, 10 mg, tabletki powlekane  
Medilip, 20 mg, tabletki powlekane  
Medilip, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg symwastatyny.  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg symwastatyny.  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.  
Jedna tabletki zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.  
Jedna tabletki zawiera 140 mg laktozy jednowodnej.  
Jedna tabletki zawiera 280 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

#### Medilip 10 mg tabletki powlekana:

Tabletki powlekane barwy jasnorożowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 01 po drugiej.

#### Medilip 20 mg tabletki powlekana:

Tabletki powlekane barwy jasnorożowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 02 po drugiej.

#### Medilip 40 mg tabletki powlekana:

Tabletki powlekane barwy różowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 03 po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.

##### Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania to 5 mg - 80 mg podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg jest zalecana wyłącznie dla pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu przy leczeniu mniejszymi dawkami i kiedy spodziewane korzyści są większe niż potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem Medilip. Zazwyczaj początkową dawką jest 10 mg - 20 mg raz na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20 mg - 40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka symwastatyny to 40 mg raz na dobę, wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach: rano i w południe po 20 mg, a wieczorem 40 mg. W tej grupie pacjentów, Medilip należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

### Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zalecaną dawką produktu Medilip u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 mg do 40 mg na dobę, w pojedynczej dawce, wieczorem.

Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów.

Produkt leczniczy Medilip jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z produktami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu produktów wiążących kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Medilip inne fibraty niż gemfibrozyl (patrz punkt 4.3) i fenofibrat nie mogą stosować dobowej dawki produktu Medilip większej niż 10 mg na dobę.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem Medilip amiodaron, amlodypinę, diltiazem lub werapamil, nie mogą stosować dawki produktu Medilip większej niż 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Niewydolność nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), należy bardzo starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)

Zwykle zalecana dawka początkowa dla dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki, w wieku 10-

17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawki wynosi 10-40 mg/dobę; najwyższa zalecana dawka wynosi 40 mg/dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zalecanym celem terapii według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodni lub dłuższych.

Doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne składniki produktu leczniczego wymienione w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, (np. nelfinawiru), boceprewiru, telaprewiru, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu) (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Miopatia/rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, 24 747 z nich (około 60%) włączono do badań ze średnim czasem obserwacji wynoszącym co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wyniosła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytych zawale mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg/dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg/dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1%. (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u chorych leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z innymi lekami z grupy statyn z podobną skutecznością obniżania LDL-C. Dlatego dawkę 80 mg symwastatyny należy stosować tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których nie osiągnięto efektu poprzez zastosowanie niższych dawek oraz kiedy oczekuje się, że korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. U pacjentów przyjmujących 80 mg symwastatyny, dla których konieczne jest zastosowanie

innych środków, powinny zostać zastosowane niższe dawki symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia opartego na statynach o mniejszym potencjale wystąpienia interakcji z innymi lekami (patrz niżej *Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* i punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immunemediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

#### Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po piątym, a najpóźniej po siódmym dniu.

#### Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.

Ostrożnie należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach:

- pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)
- kobiety
- zaburzenia czynności nerek
- oporna na leczenie lub nieleczone niedoczynność tarczycy
- indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego
- pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie
- uzależnienie od alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił szkodliwy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną.

#### Podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową).

Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić.

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Wyższy współczynnik zapadalności na miopatię został zaobserwowany u pacjentów przyjmujących dawki 80 mg (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie aktywności CK, ponieważ może się to okazać się pomocne w identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Jakkolwiek nie ma pewności, że poprzez takie monitorowanie można zapobiec miopatii.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub jeśli konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych (patrz także punkt 4.5).

Ryzyko wystąpienia miopatii oraz rabdomiolizy znacząco wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3 A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV [np. nelfinawir], boceprewir, telaprewir, nefazodon), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko wystąpienia miopatii oraz rabdomiolizy wzrasta także przy jednoczesnym stosowaniu innych fibratów lub przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z niektórymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

W konsekwencji, w odniesieniu do inhibitorów CYP3 A4, jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną oraz nefazodonom jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, terapia symwastatyną powinna być wstrzymana na czas trwania leczenia. Ponadto należy szczególnie ostrożnie kojarzyć symwastatynę z inhibitorami CYP3 A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać podawania symwastatyny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

Stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg u pacjentów przyjmujących symwastatynę w innych fibratach z wyjątkiem fenofibratu (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną inne leki, opisane jako mające umiarkowany hamujący wpływ na CYP3A4 może wzrosnąć ryzyko wystąpienia miopatii, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek symwastatyny.

Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zwykle stosowanych w celu zmniejszenia stężenia lipidów ( $\geq 1$  g/dobę), z których każdy podany w monoterapii może powodować miopatię.

Lekarze rozważający wprowadzenie terapii skojarzonej symwastatyną i niacyną (kwasem

nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę powinni starannie rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko takiej terapii oraz ściśle monitorować pacjentów pod kątem pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu, tklivości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy terapii i podczas zwiększania dawek któregośkolwiek z tych produktów leczniczych.

W analizie okresowej trwających badań klinicznych rezultatów stosowania leku, niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo stosowania leku zidentyfikowała wyższą niż oczekiwana ilość przypadków wystąpienia miopatii u pacjentów pochodzenia chińskiego przyjmujących symwastatynę 40 mg i kwas nikotynowy/laropiprant 2000 mg/40 mg. Tak więc należy bardzo ostrożnie stosować leczenie symwastatyną pacjentów pochodzenia chińskiego (szczególnie dawkami 40 mg i wyższymi), skojarzoną z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę. Ponieważ ryzyko wystąpienia miopatii uzależnione jest od wielkości dawek, stosowanie 80 mg symwastatyny przy jednoczesnym stosowaniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktów zawierających niacynę nie jest zalecane u pacjentów pochodzenia chińskiego. Nie wiadomo czy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii u innych pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych symwastatyną przy jednoczesnym stosowaniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktów zawierających niacynę.

Jeżeli leczenie skojarzone jest konieczne, należy dokładnie monitorować pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.

#### Wpływ na wątrobę

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po odstawieniu symwastatyny, aktywność aminotransferaz u tych pacjentów zwykle wracała powoli do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonywanie badań oceniających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg należy wykonać dodatkowy test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy zauważyć, iż ALT może również pochodzić z mięśni, dlatego wzrost poziomu ALT oraz CK może wskazywać na miopatię (patrz powyżej Miopatia/Rabdomioliza).

Istnieją rzadkie doniesienia z badań po wprowadzeniu do obrotu o przypadkach niewydolności wątroby zakończonej zgonem i niezakończonych zgonem, występujących u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeśli u pacjenta, w trakcie leczenia symwastatyną wystąpi poważne uszkodzenie wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemią lub żółtaczką, należy natychmiast przerwać terapię. Jeżeli inna przyczyna tych objawów nie zostanie stwierdzona, nie należy ponownie podejmować leczenia symwastatyną.

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

Po zastosowaniu symwastatyny, podobnie jak i po zastosowaniu innych leków zmniejszających stężenie lipidów, obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (mniej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową). Zwiększenie takie występowało wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często było przemijające i nie towarzyszyły mu żadne dodatkowe objawy. Odstawienie leku nie było konieczne.

### *Cukrzyca*

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

### *Śródmiąższowa choroba płuc*

Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc zgłaszano podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że rozwinęła się u pacjenta śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć leczenie statyną.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był na ogół podobny do profilu u pacjentów, którym podawano placebo. **Dawk większych niż 40 mg nie badano w tej populacji.** W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców i dziewcząt ani jakiegokolwiek wpływu na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku < 18 lat nie przeprowadzono badań skuteczności ani bezpieczeństwa w odniesieniu do okresu leczenia > 48 tygodni i długotrwały wpływ leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest nieznan. Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci w wieku przed dojrzewaniem i dziewcząt przed pierwszą miesiączką.

### *Substancje pomocnicze*

Produkt leczniczy Medilip zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### *Interakcje farmakodynamiczne*

*Interakcje z produktami obniżającymi stężenie lipidów, które podawane w monoterapii mogą spowodować miopatię.*

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej: *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Nie ma dostępnych danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów. Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy były związane z

jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) (patrz punkt 4.4).

#### *Interakcje farmakokinetyczne*

Zalecenia odnośnie przepisywania leków wchodzących w interakcje zostały zebrane w tabeli poniżej (dalsze szczegóły zawarte są w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

#### **Interakcje leków związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii/rabdomiolizy**

<b>Leki wchodzące w interakcje</b>	<b>Zalecenia odnośnie przepisywania</b>
Silne inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	<b>Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną</b>
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować pacjentów. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

#### *Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę*

##### *Interakcje z inhibitorami CYP3A4*

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Jednoczesne leczenie symwastatyną i silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, na skutek zwiększenia stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir i nefazodon. Jednoczesne podanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny (aktywnym metabolitem jest beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas symwastatyny.

Dlatego też, przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom, gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz pkt. 4.3).

Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny.



Ostrożnie należy stosować symwastatynę w skojarzeniu z pewnymi innymi słabymi inhibitorami CYP3 A4: flukonazolem, werapamilem i diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Flukonazol*

Odnotowano rzadkie przypadki rabdomiolizy związane z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt 4.4).

#### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z symwastatyną; dlatego też stosowanie jej z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Mimo, że mechanizm nie jest w pełni wyjaśniony, wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny występowało przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

#### *Danazol*

Jednoczesne stosowanie danazolu i symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy; dlatego też stosowanie jej z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Gemfibrozyl*

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

#### *Amiodaron*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania amiodaronu z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W trwających badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących amiodaron i symwastatynę w dawce 80 mg. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron.

#### ***Antagoniści kanału wapniowego***

##### ***Werapamil***

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania werapamilu z dawkami 40 mg lub 80 mg symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 2,3-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie po części spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

##### ***Diltiazem***

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu z dawką 80 mg symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

##### ***Amlodypina***

U pacjentów leczonych amlodypiną w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg występuje zwiększone ryzyko zapadalności na miopatię. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie amlodypinę.

#### ***Umiarkowane inhibitory CYP3 A4***

U pacjentów przyjmujących inne leki, będące umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 jednocześnie z symwastatyną, w szczególności w wyższych dawkach, może występować zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii.

#### ***Niacyna (kwas nikotynowy)***

Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z symwastatyną w dawce 20 mg powodowało umiarkowany wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz  $C_{max}$  stężeń kwasu symwastatyny w osoczu.

#### ***Kwas fusydowy***

Ryzyko miopatii może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami, w tym z symwastatyną. Notowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy podczas stosowania z symwastatyną. Należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia symwastatyną. Jeżeli jest to konieczne, pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną, należy starannie obserwować (patrz punkt 4.4).

#### ***Sok grejpfrutowy***

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 litr dziennie) powoduje 7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego rano i przyjęcie wieczorem symwastatyny powoduje 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

#### ***Kolchicyna***

Istnieją doniesienia o występowaniu miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z niewydolnością nerek. Zalecane jest ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów przyjmujących leki w takim skojarzeniu.

#### ***Ryfampicyna***

Ponieważ ryfampicyna jest induktorem CYP<sub>3A4</sub>, u pacjentów poddanych długotrwałej terapii ryfampicyną (np. podczas leczenia gruźlicy) może wystąpić spadek skuteczności symwastatyny. W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych w grupie zdrowych ochotników obszar znajdujący się pod krzywą stężenia (AUC) kwasu symwastatyny w osoczu został zmniejszony o 93% podczas jednoczesnego stosowania ryfampicyny.

#### ***Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych***

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też nie przypuszcza się, aby symwastatyna wpływała na stężenie w osoczu substancji metabolizowanych z udziałem cytochromu P450 3A4.

#### ***Doustne leki przeciwzakrzepowe***

W dwóch badaniach klinicznych: jednym - obejmującym zdrowych ochotników, drugim - pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna w dawce 20 mg – 40 mg na dobę umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny: czas protrombinowy (podawany jako International Normalized Ratio, INR) zwiększył się z wartości sprzed podania leku wynoszącej 1,7 do wartości 1,8 oraz z 2,6 do 3,4 odpowiednio u zdrowych ochotników i osób chorych. Informowano o bardzo rzadkich przypadkach podwyższenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić zarówno przed rozpoczęciem terapii symwastatyną, jak i odpowiednio często w początkowym okresie trwania terapii, aby upewnić się, czy nie występują istotne zmiany w czasie protrombinowym. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego należy go oceniać z częstością zalecaną podczas terapii pochodnymi kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki

symwastatyny lub przerwania stosowania tego leku. U pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### ***Ciąża***

Produkt Medilip jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania.

Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży symwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie miewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, nie wolno stosować leku Medilip u kobiet, które są w ciąży, starają się zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Należy przerwać przyjmowanie leku Medilip na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że pacjentka nie jest w ciąży. (patrz punkty 4.3 i 5.3).

##### ***Karmienie piersią***

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące Medilip nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Medilip nie wywiera wpływu lub ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy, o czym donoszono po wprowadzeniu produktu na rynek.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, uszeregowano w oparciu o częstość ich występowania, w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS (ang. Heart Protection Study) i 4S (ang. Scadinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem odpowiednio 20 536 i 4444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS, odnotowano poważne działania niepożądane jak również bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane. Jeśli częstość występowania działań niepożądanych po symwastatynie była mniejsza lub podobna do tej, jaka występuje w badaniach po podaniu placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem produktu, takie działania niepożądane klasyfikowano jako „rzadko” występujące.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1), w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n = 10 269) lub placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących symwastatynę lub placebo, przez okres wynoszący średnio 5 lat obserwacji. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były w tych grupach porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była poniżej 0,1% (<0,1%) u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów (n = 21) leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n = 9) otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji:

Bardzo często (>1/10),

Często ( $\geq 1/100$ , <1/10)

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ , < 1/100)

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000)

Bardzo rzadko (< 1/10 000)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko*: niedokrwistość

#### Zaburzenia psychiczne:

*Bardzo rzadko*: bezsenność

*Nieznana*: depresja

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Rzadko*: ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

*Niezbyt często*: zaburzenia snu łącznie z bezsennością, koszmary nocne, depresja, utrata pamięci

*Nieznana*: zaburzenia pamięci

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

*Bardzo rzadko*: śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Rzadko*: zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

*Rzadko*: zapalenie wątroby/żółtaczka

*Bardzo rzadko*: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego lub zakończona zgonem

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Rzadko*: wysypka, świąd, łysienie

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

*Rzadko*: miopatia\* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez (patrz punkt 4.4), bóle mięśni, kurcze mięśni

\* W badaniu klinicznym miopatia występowała często u pacjentów leczonych symwastatyną 80 mg/dobę w porównaniu do pacjentów leczonych dawką 20 mg/dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu do 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5)

*Nieznana*: choroby ścięgien, czasem powikłane zerwaniem ścięgna, [immunozależna miopatia martwicza \(patrz punkt 4.4\)](#).

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

-*Nieznana*: zaburzenia erekcji

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*Rzadko*: astenia

W rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu nadwrażliwości, przebiegającego z jednym lub więcej spośród objawów, takich jak: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, bóle mięśni typu reumatoidalnego, zapalenie mięśni i skóry, zapalenie naczyń, małopłytkowość, eozynofilia, podwyższone OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność, złe samopoczucie.

### Badania:

*Rzadko*: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4, *Wpływ na wątrobę*), podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej; zwiększenie aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

Wzrost HbA1c i stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo były zgłaszane w związku z leczeniem statynami, w tym symwastatyną.

Istnieją rzadkie doniesienia z badań po wprowadzeniu do obrotu dotyczące występowania zaburzeń funkcji poznawczych (np. utrata pamięci, zapominanie, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie) związane ze stosowaniem statyn, w tym symwastatyny. Zgłaszane działania nie są ciężkie i ustępują po odstawieniu statyn, z różnym czasem od wystąpienia objawów (1 dzień do roku) i ustąpienia objawów (średnio 3 tygodnie).

Następujące dodatkowe działania niepożądane zostały zgłoszone w związku ze stosowaniem niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym koszmary
- Zaburzenia seksualne
- Cukrzyca: częstotliwość zależy od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (glukoza we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, podwyższony poziom triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

### Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

W 48-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 175), profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie leczonej symwastatyną był na ogół podobny do profilu w grupie leczonej placebo. Długotrwały wpływ leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest nieznany. Obecnie, po jednym roku leczenia, nie są dostępne wystarczające dane (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania; maksymalna przyjęta dawka to 3,6 g.

U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA  
Kod ATC: C10A A01

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest silnym inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewanolien. Jest to wczesny etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany głównie za pośrednictwem receptora LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszania stężenia LDL może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tego stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

Duże ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (CHD) lub istniejąca choroba wieńcowa.

W badaniu HPS (ang. Heart Protection Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną u 20536 pacjentów (w wieku od 40 do 80 lat), z chorobą naczyń wieńcowych, inną zarostową chorobą tętnic lub cukrzycą, u których stwierdzono lub nie stwierdzono hiperlipidemii. W trakcie tego badania 10269 pacjentów przyjmowało symwastatynę w dawce 40 mg/dobę i 10267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres wynoszący średnio 5 lat. Na początku badania stężenia LDL-C u 6 793 pacjentów (33%) były poniżej 116 mg/dl, u 5 063 pacjentów (25%) pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl, natomiast u 8 680 pacjentów (42%) powyżej 135 mg/dl.

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w znacznie zmniejszało ryzyko śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo;  $p = 0,0003$ ); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%];  $p = 0,0005$ ; bezwzględne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Przyjmowanie symwastatyny zmniejszało także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nie prowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ( $p < 0,0001$ ). Symwastatyna zmniejszała potrzebę wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomosty aortalno-wieńcowe lub przeszskórna angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowe, odpowiednio o 30% ( $p < 0,0001$ ) i 16% ( $p = 0,006$ ). Symwastatyna zmniejszała o 25% ( $p < 0,0001$ ) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% ( $p = 0,0293$ ). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do

badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale 21–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). W tym badaniu wieloośrodkowym, z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub u których wcześniej wystąpił zawał serca, otrzymywali leczenie złożone z diety, standardowych leków i podawano im symwastatynę w dawce 20 mg – 40 mg/dobę (n = 2221) albo placebo (n = 2223) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz z potwierdzonym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu (o 28%) zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia). Pomędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

W Badaniu Skuteczności Dodatkowego Obniżania Poziomów Cholesterolu i Homocysteiny (ang. The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine - SEARCH) oceniono efekty leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do dawki 20 mg (średni okres kontrolny wynosił 6,7 roku) na występowanie poważnych incydentów naczyniowych (MVE, zdefiniowanych jako: choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar zakończony lub niezakończony zgonem lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych) u 12 064 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Nie wykazano znamiennej różnicy w częstości występowania incydentów MVE pomiędzy tymi dwiema grupami; symwastatyna 20 mg (n = 1553; 25,7 %) w porównaniu do symwastatyny 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR (Zmniejszenie Ryzyka): 0,94, 95% CI (Wskaźnik Skuteczności): 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w stężeniu LDL-C pomiędzy tymi dwiema grupami w okresie badania wynosiła  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Profil bezpieczeństwa w obu grupach był zbliżony z tą różnicą, że częstość występowania miopatii wynosiła 1,0% u pacjentów leczonych 80 mg w porównaniu do 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg. W przybliżeniu połowa przypadków miopatii miała miejsce w czasie pierwszego roku stosowania leku. Częstość występowania miopatii w trakcie każdego kolejnego roku leczenia wynosiła w przybliżeniu 0,1%.

#### Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

W badaniach mających na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symwastatyny w dawkach 10, 20, 40 i 80 mg na dobę, u pacjentów z hipercholesterolemią, obserwowano średnie zmniejszenie stężenia LDL-C odpowiednio o 30, 38, 41 i 47%. W badaniach pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, którzy otrzymywali symwastatynę w dawkach 40 i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), średni wzrost stężenia HDL-C odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

#### Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)

W badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie główne). Kryteria włączenia do badania obejmowały wartość początkową stężenia LDL-C w przedziale między 160 i 400 mg/dl oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica > 189 mg/dl. Dawka symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. W 24-

tygodniowym przedłużeniu badania 144 pacjentów wybranych w celu kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia LDL-C, triglicerydów (TG) oraz Apo B w osoczu. Wyniki uzyskane w fazie przedłużenia badania do 48 tygodni były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu głównym.

Po 24 tygodniach leczenia średnia wartość uzyskanego stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg, w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres: 128,0–334,0 mg/dl) w grupie otrzymującej placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach rosnących od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8 tygodni) produkt leczniczy Zocor zmniejszył średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% wzrost względem wartości początkowej) i Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a medianę stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%), natomiast powodował zwiększenie średniego stężenia HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długoterwałe korzyści z przyjmowania symwastatyny w odniesieniu do zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) są nieznane.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 40 mg/dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Długoterminowa skuteczność terapii symwastatyną w okresie dziecięcym na obniżenie zachorowalności i śmiertelności w okresie dojrzałym nie została ustalona.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który *in vivo* jest łatwo hydrolizowany do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie; tempo hydrolizy w ludzkim osoczu jest bardzo niskie.

Właściwości farmakokinetyczne zostały zbadane u dorosłych. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

### *Wchłanianie*

U ludzi symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyt następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyt w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej.

Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu aktywnego inhibitora jest osiągnięte około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny wskazuje na brak kumulacji produktu po wielokrotnym podaniu.

### *Dystrybucja*

Symwastatyna i jej aktywne metabolity są w znacznym stopniu > 95% wiązane z białkami.

### *Wydalenie*

Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny w osoczu ludzkim są beta-hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalone z moczem, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu.

Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone w moczu w postaci inhibitorów.



### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, stwierdzono, że dla ludzi nie występuje inne zagrożenie poza tym, jakie może wynikać z samego mechanizmu farmakologicznego działania symwastatyny.

Po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny, zarówno u szczurów jak i królików, nie stwierdzono zniekształceń płodów, wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój noworodków.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E 320)

Kwas askorbowy (E 300)

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101, Avicel PH 112)

Skrobia żelowana, kukurydziana

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian (E 171)

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E 464)

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk (E 553b)

Żelaza tlenek żółty (E 172) - dla dawki 10 mg i 20 mg

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – dla dawki 10 mg, 20 mg i 40 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Medilip 10 mg, 20 mg i 40 mg, tabletki powlekane jest pakowany w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Opakowania zawierają po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania.**

Każdy niewykorzystany produkt lub zużyty materiał medyczny należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medreg s.r.o.  
Krčmářovská 223/33  
196 00 Prague  
Republika Czeska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie numer:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**