

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatinum 123ratio, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg symwastatyny.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 142,86 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Owalna tabletki powlekana w kolorze ochry z rowkiem dzielącym na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równie dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### ***Hipercholesterolemia***

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii i 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 lipoprotein o niskiej gęstości [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 objawową 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

##### Dawkowanie

Zakres dawkowania to 5-80 mg podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnej dawki 80 mg podawanej raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie osiągnięto celów leczenia przy stosowaniu niższych dawek i kiedy oczekuje się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 oraz 5.1)

### **Hipercholesterolemia**

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj, początkową dawką jest 10-20 mg na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%), leczenie można rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

### **Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia**

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecane dawkowanie symwastatyny to 40 mg raz na dobę, wieczorem lub 80 mg na dobę w 3 dawkach: rano i w południe po 20 mg, a wieczorem 40 mg. W tej grupie pacjentów, symwastatynę 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 symwastatyny u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej (z hiperlipidemią lub bez) jest 20 do 40 mg na dobę, 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**

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z produktami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawać albo nie później niż 2 godziny przed lub nie wcześniej niż 4 godziny po podaniu produktów wiążących kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil, nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### **Dawkowanie w przypadku niewydolności nerek**

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

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

### **Dzieci i młodzież**

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

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy: faza II i wyższa wg skali Tannera, dziewczęta, u których pierwsza menstruacja wystąpiła przynajmniej rok wcześniej, w wieku 10-17 lat) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią, zwykle zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Dzieci i młodzież powinny stosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi 10-40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia według rekomendacji dla leczenia pediatrycznego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodniowych lub dłuższych.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci w okresie przed

pokwitaniem.

## Sposób podawania

### Podanie doustne

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy;
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6);
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### ***Miopatia/rabdomioliza***

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy zależy od dawki. Baza danych dotycząca próby klinicznej zawiera 41050 pacjentów leczonych symwastatyną. 24747 pacjentów (około 60%) było poddanych leczeniu przez przynajmniej 4 lata.

Częstość wystąpienia miopatii wynosiła około 0,02% przy dawce 20 mg na dobę, 0,08% przy dawce 40 mg na dobę i 0,53% przy dawce 80 mg na dobę. W trakcie badań klinicznych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje.

W badaniu klinicznym, w którym pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczono symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni czas obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wynosiła około 1,0% w porównaniu z 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg na dobę. Około połowa z tych przypadków miopatii pojawiła się w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego kolejnego roku leczenia wynosiła około 0,1% (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated 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.

##### Aktywność fosfokinazy kreatynowej

Fosfokinaza kreatynowa (CPK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CPK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeśli aktywność CPK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie w ciągu 5 do 7 dni.

### Informacje ważne przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o możliwości 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 rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CPK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach:

- osoby w podeszłym wieku (wiek  $\geq 65$  lat);
- u kobiet
- zaburzenia czynności nerek;
- niekontrolowana 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 innym produktem z tej grupy można rozpocząć zachowując ostrożność. Jeśli aktywność CPK jest znacznie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (5-krotnie powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia.

### *Zahamowanie aktywności białek transportowych*

Zahamowanie aktywności wątrobowych białek transportowych OATP może wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na simwastatynę i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zahamowanie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcję (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami wariantu genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLCO1B1, kodujący białko o mniejszej aktywności OATP1B1, występuje wzmocniona ekspozycja ogólnoustrojowa na simwastatynę i zwiększone ryzyko miopatii. Bez uwzględnienia testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii wywołanej stosowaniem dużych dawek simwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych simwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko miopatii wynosi 15 % w okresie roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosiło 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy wziąć pod uwagę wykonanie badań genetycznych na obecność allelu C jako etapu oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem simwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i unikać przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemniej jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii.

### Informacje ważne podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy zbadać aktywność CPK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CPK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli aktywność CPK nie przekracza 5-krotnie 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 CPK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie tej samej lub innej statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu pacjenta.

Wyższą częstość miopatii zaobserwowano u pacjentów, którym zwiększono dawkę do 80 mg (patrz punkt 5.1). Okresowe pomiary CK są zalecane, ponieważ mogą one być przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak żadnej pewności, że takie monitorowanie zapobiegnie miopatii.

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

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

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), nefazodon), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol (patrz punkt 4.2).

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów lub podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko wystąpienia miopatii wzrasta również nieznacznie podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może wzrastać podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5).

W związku z tym, w przypadku inhibitorów CYP3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny. Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny ze słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol lub gemfibrozyl. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści leczenia przewyższają ryzyko jednoczesnego podania tych leków. Należy bardzo starannie rozważyć korzyści jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), cyklosporyną lub danazolem wobec potencjalnego ryzyka takich połączeń (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu lub niacyny ( $\geq 1$  g na dobę) z symwastatyną, ponieważ każdy z tych produktów leczniczych podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach wyższych niż 20 mg na dobę z amiodaronem lub werapamilem, chyba że spodziewane korzyści kliniczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach powyżej 40 mg na dobę z diltiazemem lub amlodypiną, chyba że kliniczne korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2. i 4.5.).

Rzadkie przypadki miopatii / rabdomiolizy związane były z jednoczesnym podawaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach wpływających na stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dzień). Każdy z tych leków stosowany w monoterapii może spowodować miopatię. Lekarze rozważający leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę powinni starannie rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia i ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych bólów mięśni, tklivości lub osłabienia, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia, oraz gdy dawka któregośkolwiek z tych produktów leczniczych jest zwiększona.

W okresowej analizie trwającego badania klinicznego, niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo stwierdziła większą niż oczekiwano liczbę przypadków miopatii u pacjentów z Chin przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg i kwas nikotynowy / laropirant 2000 mg/40 mg. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z Chin symwastatyną (szczególnie w dawkach 40 mg lub większych), którym podaje się niacynę (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produkty zawierające niacynę. Ze względu na to, że ryzyko wystąpienia miopatii po podaniu statyn jest zależne od dawki, stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg i niacyny (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktów zawierających niacynę nie jest zalecane u pacjentów z Chin. Nie wiadomo, czy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii u innych pacjentów pochodzących z Azji leczonych symwastatyną w skojarzeniu z niacyną (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę.

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

### ***Wpływ na wątrobę***

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie 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 testów określających 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 przeprowadzić je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości 3-krotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić.

Symwastatynę 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 3-krotnie 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.

### ***Śródmiąższowa choroba płuc***

Opisywano przypadki, głównie podczas długotrwałego leczenia, śródmiąższowego zapalenia płuc po zastosowaniu niektórych statyn, w tym symwastatyny (patrz punkt 4.8). Objawami towarzyszącymi mogą być duszność, kaszel bez odkrztuszania i pogorszenie się ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie,

zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta występuje śródmiąższowa choroba płuc, należy odstawić statynę.

### Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, 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 lokalnymi wytycznymi.

### Dzieci i młodzież

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią zostały ocenione w badaniu klinicznym obejmującym chłopców (faza II i wyższa wg skali Tannera) i dziewczęta, u których wystąpiła pierwsza menstruacja przynajmniej rok wcześniej. U pacjentów, którym podawano symwastatynę zaobserwowano podobny profil działań niepożądanych co u pacjentów, którym podawano placebo.

**Dawki większe niż 40 mg nie były badane w tej populacji.** To ograniczone kontrolowane badanie nie wykazało wyraźnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców i dziewcząt, ani też żadnego wpływu na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie badano skuteczności i bezpieczeństwa terapii trwającej ponad 48 tygodni, dlatego też długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe nie jest znany. Nie był badany wpływ symwastatyny na pacjentów w wieku poniżej 10 lat, u dzieci w okresie przed pokwitaniem, ani u dziewcząt przed pierwszą menstruacją.

### Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

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

Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

### Interakcje farmakodynamiczne

#### Interakcje z produktami leczniczymi obniżającymi stężenie lipidów, które podawane w monoterapii mogą spowodować miopatię

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów i niacyny (kwas nikotynowy) ( $\geq 1$  g na dobę). Ponadto interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (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 miopatii i rabdomiolizy były związane z podawaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) (patrz punkt 4.4).

### Interakcje farmakokinetyczne

Wskazania w przypadku interakcji z innymi lekami podsumowane są w poniższej tabeli (dodatkowe informacje znajdują się w punktach 4.2, 4.3 i 4.4)

Interakcje prowadzące do zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Produkt leczniczy	Zalecenia dotyczące przepisywania
Silne inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol  Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir) Nefazodon	Przeciwwskazane z symwastatyną
Gemfibrozyl	Podawanie w skojarzeniu nie jest zalecane. Jeśli konieczne, nie przekraczać dobowej dawki symwastatyny w wysokości 10 mg
Cyklosporyna Danazol Inne Fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie przekraczać dobowej dawki symwastatyny w wysokości 10 mg
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać dobowej dawki symwastatyny w wysokości 20 mg
Diltiazem Amiodaron	Nie przekraczać dobowej dawki symwastatyny w wysokości 40 mg
Kwas fusydowy	Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.
Sok grejpfrutowy	Unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

### Wpływ innych produktów na symwastatynę

#### *Interakcje dotyczące inhibitorów 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 (tj. nelfinawir) i nefazodon. Jednoczesne podawanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na kwas powstający z symwastatyny (czynny metabolit: beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas powstający z symwastatyny.

Dlatego też, przeciwwskazane jest łączenie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom. Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny. Należy ostrożnie stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Flukonazol*



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

#### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, szczególnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego też, u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, dawki symwastatyny nie powinny być większe niż 10 mg na dobę. Choć mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony, wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA: zwiększenie AUC kwasu symwastatyny, przypuszczalnie częściowo ze względu na hamowanie CYP3A4.

#### *Danazol*

Jednoczesne stosowanie danazolu i większych dawek symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Gemfibrozyl*

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Amiodaron*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów stosujących jednocześnie lek zawierający amiodaron, chyba że oczekiwana korzyść terapeutyczna przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

#### *Antagoniści kanału wapniowego*

- Werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie z werapamilem powodowało 2,3-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania 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 wzrasta przy jednoczesnym podawaniu diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się na skutek jednoczesnego stosowania diltiazemu (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

- Amlodypina

Ryzyko wystąpienia miopatii wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amlodypiny z symwastatyną w dawce 80 mg. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się na skutek jednoczesnego stosowania amlodypiny. W badaniu

farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie amlodypinę, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy

#### *Niacyna (kwas nikotynowy)*

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy były związane z podawaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę). W badaniu farmakokinetycznym, jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z 20 mg symwastatyny powodowało umiarkowany wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wzrost  $C_{\max}$  kwasu symwastatyny w osoczu krwi.

#### *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 czasowe przerwanie leczenia symwastatyną. Jeżeli jest to konieczne, pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną należy starannie obserwować (patrz punkt 4.4).

#### *Kolchicyna*

Odnotowano występowanie miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną podczas leczenia skojarzonego.

#### *Ryfampicyna*

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem aktywności CYP 3A4, u pacjentów długotrwale przyjmujących ryfampicynę (np. leczonych na gruźlicę) może wystąpić utrata skuteczności symwastatyny. W badaniu farmakokinetyki leku u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) stężeń osoczowych kwasu symwastatyny o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

#### *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.

#### Działanie symwastatyny na farmakokinetykę innych substancji

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też, symwastatyna nie wpływa na stężenie w osoczu innych substancji metabolizowanych przez cytochrom 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 nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

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

##### Ciąża

Nie należy stosować symwastatyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u 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 symwastatyną w okresie ciąży 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, symwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie symwastatyną należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Ze względu na fakt, że wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiet, kobiety przyjmujące symwastatynę 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**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, uszeregowano w oparciu o częstość ich występowania, w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS i 4S z udziałem odpowiednio 20 536 i 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS, odnotowano poważne działania niepożądane jak również bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK. 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 w dawce 40 mg 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 dawce 40 mg na dobę, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była poniżej 0,1% u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów (n=21) leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n=9) otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych została pogrupowana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1\ 000$ ), 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.

Częstość nieznana: depresja

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Rzadko: ból głowy, parestezje, zwroty głowy, neuropatia obwodowa, polineuropatia obwodowa.

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

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

Częstość nieznana: choroba śródmiąższowa płuc (patrz pkt. 4.4.)

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Rzadko: zaparcia, ból brzucha, wzdęcia, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

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

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

Nie znana: zapalenie ścięgien, czasem powikłane zerwaniem, immuno zależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

\* W badaniu klinicznym miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami, którym podawano dawkę 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% vs. 0,02%)

### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Częstość nieznana: zaburzenia erekcji

### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Rzadko: astenia.

W rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu nadwrażliwości, który wykazywał następujące cechy: obrzęk naczyńnioruchowy, zespół toczniopodobny, rzekome zapalenie wielostawowe bliższych części kończyn, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, podwyższone OB, zapalenia stawów, bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność i złe samopoczucie.

### Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności CPK w surowicy (patrz punkt 4.4).

### *Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:*

- zaburzenia snu, w tymi koszmary senne
- utrata pamięci
- zaburzenia seksualne
- cukrzyca: częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

### Dzieci i młodzież

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

W 48-tygodniowym badaniu obejmującym dzieci i młodzież (chłopcy: faza II i wyższa wg skali Tannera, dziewczynki, u których wystąpiła pierwsza menstruacja przynajmniej rok wcześniej) w wieku 10-17 lat z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji grupy leczonej symwastatyną był generalnie podobny do tego w grupie, której podawano placebo. Długoterminowy wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe jest nieznany. Obecnie brak jest odpowiednich danych po jednym roku leczenia (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:

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; przyjęta maksymalna 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: C10AA01.

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do czynnej postaci – beta-hydroksykwasu, który ma silne działanie hamujące reduktazę HMG-CoA (reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Enzym ten katalizuje przemianę reduktazy HMG-CoA w mewalonian. Jest to wczesny etap biosyntezy cholesterolu ograniczający jej szybkość.

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein (LDL), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL powstaje z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest rozkładany głównie przez receptor LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm zmniejszania stężenia LDL przez symwastatynę może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu cholesterolu LDL. W trakcie leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Ponadto, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia cholesterolu HDL oraz zmniejsza stężenie trójglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL i cholesterolu LDL do HDL jest obniżony.

#### **Duże ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej lub istniejąca choroba wieńcowa**

W badaniu HPS (ang. Heart Protection Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną u 20 536 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 10 269 pacjentów przyjmowało symwastatynę w dawce 40 mg na dobę i 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres wynoszący średnio 5 lat. Na początku badania stężenia cholesterolu LDL u 6 793 pacjentów (33%) było 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 na dobę w znacznym stopniu powodowało istotne zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1 507 [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%];  $p=0,0005$ ; absolutne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie ilości 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 przezskórna angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowych, 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 116 mg/dl (3,0 mmol/l).

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na śmiertelność całkowitą u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia leczenia zawierało się w przedziale 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wielośrodkowym, z randomizacją, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub u których wcześniej wystąpił zawał serca (MI), otrzymywali leczenie złożone z diety, standardowych leków lub podawano im symwastatynę w dawce 20-40 mg na dobę (n=2 221) lub placebo (n=2 223) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonu o 30% (zmniejszenie ryzyka bezwzględnego o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (zmniejszenie ryzyka bezwzględnego o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz ze zweryfikowanym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu zmniejszyła ryzyko wystąpienia śmiertelnych i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienne) o 28%. Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

W badaniu skuteczności dodatkowej redukcji cholesterolu i homocysteiny (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine; SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną 80 mg w porównaniu do 20 mg (średni okres obserwacji 6,7 lat) na duże zdarzenia naczyniowe (MVEs; definiuje się jako chorobę wieńcową prowadzącą do śmierci, niezakończony zgonem zawał serca, rewaskularyzację wieńcową, niezakończony zgonem lub śmiertelny udar, procedurę obwodowej rewaskularyzacji) u 12 064 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania MVEs między 2 grupami; symwastatyna 20 mg (n = 1553; 25,7%) vs symwastatyna 80 mg (n = 1477; 24,5%), RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w stężeniu cholesterolu LDL w obu grupach w trakcie badania wynosiła  $0,35 \pm 0,01$  mmol/L. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu grupach z wyjątkiem przypadków miopatii, która wynosiła około 1,0% w grupie symwastatyny 80 mg w porównaniu z 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg. Około połowa z tych przypadków miopatii pojawiła się w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego kolejnego roku leczenia wynosiła około 0,1%.

#### **Pierwotna hipercholesterolemia i złożona 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 cholesterolu LDL 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 trójglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), średni wzrost stężenia cholesterolu HDL odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

#### **Badania kliniczne obejmujące dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)**

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, 175 pacjentów (99 chłopców: faza II i wyższa wg skali Tannera i 76 dziewcząt, u których wystąpiła pierwsza menstruacja przynajmniej rok wcześniej) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią (heFH) zostało losowo przydzielonych do grupy symwastatyny lub placebo na okres 24 tygodni (badanie podstawowe). Warunkiem włączenia do badania był poziom wyjściowy frakcji LDL cholesterolu (LDL-C) od 160 do 400 mg/dl oraz stężenie LDL-C przekraczające 189 mg/dl u przynajmniej jednego z rodziców. Dawka symwastatyny (podawana raz na dobę, wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. W 24-tygodniowym badaniu przedłużonym, 144 pacjentów zdecydowanych kontynuować terapię otrzymywało 40 mg symwastatyny lub placebo.

Symwastatyna znacząco obniżyła stężenia LDL-C, triglicerydów (TG) i apolipoproteiny B (Apo B). Wyniki badania przedłużonego w 48 tygodniu były porównywalne do wyników obserwowanych w badaniu podstawowym. Po 24 tygodniach leczenia, średnie osiągnięte stężenie LDL-C wynosiło

124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie przyjmującej 40 mg symwastatyny w porównaniu do 207,8 mg/d (zakres: 128,0-334,0 mg/dl) w grupie placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach zwiększanych od 10, 20 aż do 40 mg na dobę w odstępach 8-tygodniowych), symwastatyna zmniejszyła średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% wzrost w porównaniu z wartością wyjściową), stężenie Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), i średnie stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%) oraz zwiększyła średnie stężenia HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwały korzystny wpływ stosowania symwastatyny na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u dzieci z heFH jest nieznan.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z rodziną homozygotyczną hipercholesterolemią. Wpływ długotrwałej terapii symwastatyną w okresie dzieciństwa na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym nie został określony.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który *in vivo* łatwo ulega hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Proces hydrolizy odbywa się głównie w wątrobie; w osoczu ludzkim proces ten przebiega bardzo powoli.

Właściwości farmakokinetyczne zostały ocenione u dorosłych. Niedostępne są dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży.

### Wchłanianie

Symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyty następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyty w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej. Po podaniu doustnym symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki.

Maksymalne stężenie w osoczu aktywnego inhibitora jest osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

Farmakokinetyka po pojedynczych i wielokrotnych dawkach symwastatyny wskazuje na brak kumulacji produktu po wielokrotnym podaniu.

### Dystrybucja

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

### Eliminacja

Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwas i 4 dodatkowe aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalane 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 wydalane z moczem w postaci inhibitorów.

Symwastatyna podlega aktywnemu transportowi do hepatocytów przez system transportujący OATP1B1.

### Szczególne populacje pacjentów

Nosiciele posiadający allel (c.521T>C) genu SLCO1B1 kodują białko o mniejszej aktywności OATP1B1. Średnia ekspozycja (AUC) na główny metabolit, kwas powstający z symwastatyny wynosi 120% u nosicieli heterozygotycznych (CT) allelu C oraz 221% u nosicieli homozygotycznych (CC) w porównaniu do pacjentów o najbardziej powszechnym genotypie (TT). Allel C ma częstość 18% w populacji europejskiej. U pacjentów z polimorficznym genem SLCO1B1 występuje zwiększone



ryzyko ekspozycji na symwastatynę, co może prowadzić zwiększonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

### **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 działania. Po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny, zarówno u szczurów jak i królików, nie stwierdzono wad rozwojowych płodu, wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój noworodków.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Butylohydroksyanizol (E320)  
Magnezu stearynian  
Kwas askorbowy  
Kwas cytrynowy jednowodny

*Otoczka:*

Hypromeloza (E464)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol  
Triacetyna  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

10, 20, 28, 30, 30 (opakowanie kalendarzowe), 50, 50 (opakowanie szpitalne), 60, 84, 90, 98 lub 100, 105 lub 120 tabletek w białych, nieprzezroczystych blistrach PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

123ratio Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14378

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

11.02.2008 / 15.02.2010

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

luty 2016 r.