

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatin FP, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana Simvastatin FP, 10 mg zawiera 10 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 65,73 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Simvastatin FP, 10 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako lek uzupełniający dietę, gdy odpowiedź na leczenie dietetyczne i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jako lek uzupełniający dietę i inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub gdy takie metody są niewłaściwe.

Zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym Zmniejszenie zachorowalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, jako leczenie wspomagające mające na celu

skorygowanie innych czynników ryzyka oraz uzupełnienie innego leczenia zapobiegającego chorobom serca i naczyń. (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zakres dawkowania wynosi od 5 mg do 80 mg, podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni; maksymalna dawka wynosi 80 mg raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg zalecana jest tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią oraz wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie uzyskano oczekiwanego działania terapeutycznego po zastosowaniu niższych dawek i gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować właściwą dietę w celu obniżenia stężenia cholesterolu, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Simvastatin FP. Zazwyczaj dawką początkową jest 10-20 mg raz na dobę, wieczorem. Pacjenci u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%) mogą rozpocząć od dawki 20 mg do 40 mg raz na dobę, wieczorem. Jeśli konieczna jest zmiana dawki należy ją przeprowadzić tak, jak opisano wyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Simvastatin FP wynosi 40 mg na dobę, wieczorem. U tych pacjentów symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia obniżające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub jeśli takie metody są niedostępne lub niewłaściwe.

U pacjentów, którzy łącznie z produktem Simvastatin przyjmują lomitapid, dawka symwastatyny nie może przekraczać 40 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa z hiperlipidemią lub bez) zalecaną dawką początkową produktu leczniczego Simvastatin FP jest 20 mg do 40 mg raz na dobę, podawane wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. W razie konieczności zmiany

dawkowania należy postępować jak opisano powyżej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii i w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Zalecaną dawkę należy przyjmować nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę jednocześnie z fibratami — z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu — dawka produktu leczniczego Simvastatin FP nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących amiodaron, amlodypinę, werapamil lub diltiazem jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatin FP dawka produktu leczniczego Simvastatin FP nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Niewydolność nerek

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy 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 jest konieczne modyfikowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewczęta co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Dzieci i młodzież przed leczeniem symwastatyną powinny stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną.

Zalecana dawka wynosi od 10 mg do 40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka to 40 mg na dobę. Dawki należy dostosować indywidualnie do oczekiwanego wyniku, według zaleceń do leczenia pediatrycznego (patrz punkty 4.4 i 5.1). Zwiększenie lub zmniejszenie dawek powinno odbywać się w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych.

Doświadczenia dotyczące stosowania symwastatyny u pacjentów przed okresem pokwitania są ograniczone.

Sposób podawania

Simvastatin XXX przeznaczony jest do stosowania doustnego. Simvastatin XXX może być stosowany w dawce pojedynczej w godzinach wieczornych.

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 okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i produkty lecznicze zawierające cobicistat) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosowanie lomitapidu łącznie z dawkami symwastatyny powyżej 40 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 and 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/Rabdomioliza

Symwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może sporadycznie wywoływać 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 przyjmuje czasem postać rabdomiolizy bez lub z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zgonów z tego powodu. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy od przyjmowanej dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego z udziałem 41 413 pacjentów leczonych symwastatyną, z których ponad 24 747 (około 60%) zostało włączonych do badania o średnim okresie obserwacji co najmniej 4 lat, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08%

i 0,61% przy podawaniu dawek odpowiednio: 20, 40 i 80 mg na dobę. W tych badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali leków powodujących interakcje z symwastatyną.

W badaniach klinicznych, w których pacjenci z zawałem serca w wywiadzie byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji 6,7 lat), częstość występowania miopatii wynosiła 1% w porównaniu z 0,02% u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę.

Okolo połowa przypadków miopatii występowała w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego następnego roku leczenia wynosiła około 0,1%. (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg niż u pacjentów stosujących inne statyny o podobnej skuteczności obniżania stężenia LDL-C. W związku z powyższym dawka symwastatyny wynosząca 80 mg powinna być stosowana wyłącznie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i narażonych na duże ryzyko powikłań krążeniowych, u których nie udało się osiągnąć celów leczenia za pomocą niższych dawek oraz jeśli istnieje duże prawdopodobieństwo, że korzyści takiego postępowania przewyższą potencjalne zagrożenia. U pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg, u których konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego wchodzącego w interakcje z symwastatyną, powinno się zastosować niższą dawkę symwastatyny lub inną statynę o słabszych zdolnościach do wchodzenia w interakcje międzylekowe (patrz poniżej: *Środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych (patrz także punkty 4.2, 4.3 i 4.5)*).

W przeprowadzonym badaniu klinicznym, w którym pacjenci narażeni na wysokie ryzyko chorób układu krążenia leczeni byli symwastatyną w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji kontrolnej — 3,9 roku), częstość występowania miopatii wyniosła ok. 0,05% w grupie pacjentów narodowości innej niż chińska (n = 7367) oraz 0,24% w grupie pacjentów narodowości chińskiej (n = 5468). Ze względu na to, że jedyną populacją azjatycką ocenianą w tym badaniu klinicznym była populacja chińska, należy zachować ostrożność przy przepisywaniu symwastatyny Azjatam i stosować najniższą skuteczną dawkę.

Zmniejszona aktywność białek transportowych

Zmniejszona aktywność wątrobowych białek transportowych OATP może prowadzić do wzrostu ekspozycji ogólnoustrojowej na symwastatynę w postaci kwasu i zwiększenia

ryzyka rozwoju miopatii i rabdomiolizy. Do zmniejszenia aktywności może też dojść wskutek hamowania przez leki wchodzące w interakcje (np. cyklosporynę) oraz u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacjenci będący nosicielami allelu SLCO1B1 (c.521T>C) kodującego mniej aktywną postać białka OATP1B1 narażeni są na zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na symwastatynę w postaci kwasu i zwiększone ryzyko rozwoju miopatii. Ryzyko miopatii związanej z przyjmowaniem wysokich dawek (80 mg) symwastatyny wynosi ogólnie (bez przeprowadzania badań genetycznych) około 1%. Na podstawie wyników badania SEARCH stwierdzono, że homozygotyczni nosiciele allelu C (zwani też nosicielami CC) leczeni dawką 80 mg narażeni są na wynoszące 15% ryzyko miopatii w ciągu jednego roku, natomiast heterozygotyczni nosiciele allelu C (nosiciele CT) — na ryzyko wynoszące 1,5%. Ryzyko u pacjentów z najczęstszym genotypem (genotypem TT) wynosi natomiast 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli tylko to możliwe, w ramach oceny bilansu korzyści i zagrożeń poprzedzającej ewentualne włączenie symwastatyny w dawce dobowej 80 mg, powinno się wykonać genotypowanie w kierunku obecności allelu C i u pacjentów, u których stwierdzi się obecność genotypu CC powinno się unikać stosowania wysokich dawek tego leku. Niestwierdzenie tego genu w trakcie genotypowania nie wyklucza jednak możliwości wystąpienia miopatii.

Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub w przypadku obecności innych czynników mających prawdopodobny wpływ na wzrost aktywności CK, ponieważ utrudnia to interpretację otrzymanych wyników. Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy ponownie oznaczyć aktywność CK po 5-7 dniach w celu potwierdzenia otrzymanych wyników.

Przed rozpoczęciem leczenia

Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie symwastatyną, a także ci, którym zwiększono dawkę symwastatyny, powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii z zaleceniem szybkiego zgłoszenia się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do

wystąpienia rabdomiolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości wyjściowej, aktywność CK powinna zostać oznaczona przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- Zaawansowany wiek (65 lat i więcej)
- Płeć żeńska
- Zaburzenia czynności nerek
- Oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy
- Indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego
- Wystąpienie w przeszłości toksycznego działania statyn lub fibratów na mięśnie
- Nadużywanie alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć, czy przewidywane korzyści leczenia są większe od związanego z nim ryzyka. Zaleca się monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.

Jeżeli w przeszłości u pacjenta wystąpiło szkodliwe działanie statyn lub fibratów na mięśnie leczenie należy rozpoczynać bardzo ostrożnie. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia

Jeżeli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, tkliwość lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia jeżeli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową. W przypadku podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innego powodu, lek należy odstawić.

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.

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć

ponowne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Częstość występowania miopatii była większa w przypadku pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe badanie aktywności CK, w celu zdiagnozowania przedklinicznej postaci miopatii. Niemniej jednak, nie jest pewne, że takie monitorowanie zapobiegnie wystąpieniu miopatii.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu wymagającej leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych (patrz także punkt 4.5)

Jednoczesne stosowanie symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 [takimi jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon i produkty lecznicze zawierające cobicistat], a także z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się także przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z określonymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Ryzyko wystąpienia miopatii, łącznie z rhabdomyolizą, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5.). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ryzyko to może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania lomitapidu i symwastatyny.

W przypadku inhibitorów CYP3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewir, telaprewir, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem i produkty lecznicze zawierające cobicistat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Ponadto należy zachować ostrożność przy jednoczesnym

przyjmowaniu z symwastatyną innych, słabszych inhibitorów CYP3A4: flukonazolu, werapamilu, diltiazemu (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać spożywania soku grapefruitowego podczas leczenia symwastatyną.

Stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących symwastatynę z innymi fibratami z wyjątkiem fenofibratu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność przy zalecaniu leczenia fenofibratem jednocześnie z symwastatyną, ponieważ każda z tych substancji czynnych może spowodować miopatię.

Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym. Pacjentowi trzeba zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tklivości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza

Należy unikać stosowania dawek symwastatyny większych niż 20 mg na dobę w skojarzeniu z amidaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ryzyko to może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania lomitapidu i symwastatyny (Patrz punkty 4.2 i 4.5).

Pacjenci, którzy przyjmują inne leki wywierające umiarkowanie hamujący wpływ na aktywność CYP3A4 w skojarzeniu z symwastatyną, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek symwastatyny, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko miopatii. W przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancją powodującą w przybliżeniu 2-5 krotne zwiększenie wartości AUC), może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowanie

hamujący wpływ na inhibitory CYP3A4, np. diltiazem, zaleca się podawanie symwastatyny w dawce wynoszącej maksymalnie 20 mg (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA z niacyną (kwas nikotynowy) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), których podawanie w monoterapii również może spowodować miopatię.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji kontrolnej — 3,9 roku) z udziałem pacjentów narażonych na wysokie ryzyko chorób układu krążenia i z dobrze kontrolowanym stężeniem LDL-C na symwastatynie w dawce 40 mg/dobę z dodatkiem lub bez dodatku ezetymibu w dawce 10 mg, nie stwierdzono żadnego dodatkowego zwiększenia korzyści w aspekcie krążeniowych punktów końcowych w wyniku dodania niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących lipidogram (≥ 1 g/dobę). W związku z tym lekarze rozważający stosowanie symwastatyny łącznie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących lipidogram (≥ 1 g/dobę) powinni starannie ocenić stosunek korzyści do zagrożeń i uważnie kontrolować stan pacjentów pod kątem takich objawów, jak bóle mięśniowe, bolesność uciskowa mięśni i osłabienie siły mięśniowej, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia oraz każdorazowo po zwiększeniu dawki któregośkolwiek z wymienionych produktów leczniczych.

W badaniu tym stwierdzono ponadto, że u pacjentów narodowości chińskiej częstość występowania miopatii wynosiła około 0,24% w przypadku przyjmowania symwastatyny w dawce 40 mg albo połączenia ezetymibu z symwastatyną w dawkach 10 mg + 40 mg oraz 1,24% w przypadku przyjmowania symwastatyny w dawce 40 mg albo połączenia ezetymibu z symwastatyną w dawkach 10 mg + 40 mg w skojarzeniu z preparatem złożonym o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierającym kwas nikotynowy w dawce 2000 mg i laropirant w dawce 40 mg. Choć jedyną populacją azjatycką ocenianą w tym badaniu klinicznym była populacja chińska, to ponieważ częstość występowania miopatii jest większa u osób narodowości chińskiej niż osób innej narodowości, nie zaleca się u Azjatów łącznego stosowania symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących lipidogram (≥ 1 g/dobę).

Acypimoks strukturalnie przypomina niacynę. Choć acypimoksu nie badano pod tym kątem, to ryzyko działań toksycznych wobec mięśni może być podobne jak w przypadku niacyny.

Wpływ leczenia na czynność wątroby

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę odnotowano utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po przerwaniu lub zakończeniu podawania symwastatyny u tych pacjentów, aktywność aminotransferaz powracała zazwyczaj powoli do wartości wyjściowych.

Przed rozpoczęciem leczenia a następnie w razie wystąpienia wskazań klinicznych zaleca się przeprowadzenie badań oceniających czynność wątroby. Pacjenci, u których zwiększono dawkę symwastatyny do 80 mg, powinni zostać poddani dodatkowym badaniom czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania zwiększonej dawki, 3 miesiące po zwiększeniu dawki do 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. W takim przypadku należy bezzwłocznie powtórzyć oznaczenia, a następnie wykonywać je częściej. Należy przerwać leczenie symwastatyną, jeżeli utrzymuje się stałe zwiększenie aktywności aminotransferaz, a zwłaszcza gdy osiągnie ono trzykrotność górnej granicy wartości uznanej za prawidłową i będzie się utrzymywać. Należy pamiętać, że AlAT może pochodzić z mięśni, w związku z czym zwiększenie aktywności AlAT towarzyszące zwiększeniu aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz wyżej: *Miopatia/rabdomioliza*)

W okresie rejestracyjnym zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończone zgonem, u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeżeli podczas leczenia symwastatyną wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby dające objawy kliniczne i (lub) hiperbilirubinemia lub żółtaczką, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Jeżeli nie można zidentyfikować innej przyczyny zaburzeń, nie należy wznowiać leczenia symwastatyną.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u osób spożywających znaczne ilości alkoholu.

Tak jak w przypadku innych substancji czynnych zmniejszających stężenie lipidów w surowicy, odnotowano umiarkowane (nie przekraczające trzykrotności górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów leczonych symwastatyną. Zmiany te pojawiły się wkrótce po rozpoczęciu

leczenia symwastatyną, często były przemijające, nie towarzyszyły im żadne inne objawy i nie było konieczne przerwanie leczenia.

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/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Śródmiąszkowa choroba płuc

U pacjentów leczonych niektórymi statynami, w tym symwastatyną, szczególnie podczas długotrwałego stosowania, opisywano przypadki śródmiąszkowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Objawami mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie wystąpienia śródmiąszkowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Dzieci i młodzieży Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią zostało ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży: chłopców wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewcząt co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki. Zasadniczo, u pacjentów leczonych symwastatyną profil występowania działań niepożądanych był podobny do otrzymujących placebo.

Dawki większe niż 40 mg nie były w tej populacji badane. W tym kontrolowanym badaniu, nie występowało mierzalne działanie na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców i dziewcząt ani też nie odnotowano żadnego wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczętom należy doradzić odpowiednie metody zapobiegania ciąży podczas stosowania symwastatyny (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku <18 lat, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia przez okres >48 tygodni nie było badane i efekty długotrwałego działania na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe nie są znane.

Symwastatyna nie była badana u pacjentów poniżej 10 lat ani u pacjentów niedojrzałych płciowo i dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

Substancje pomocnicze

Produkt 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji wykonano jedynie u osób dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, jest zwiększone podczas jednoczesnego podawania fibratów. Farmakokinetyczna interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz niżej Interakcje farmakokinetyczne i punkty 4.3 i 4.4). Nie ma dowodów na to, że jednoczesne podawanie symwastatyny z fenofibratem zwiększało ryzyko wystąpienia miopatii w stopniu większym, niż łączne ryzyko dla każdej substancji czynnej z osobna. Odpowiednie dane z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii oraz dane farmakokinetyczne dla innych fibratów nie są dostępne. Z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) związane były rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania substancji czynnych wchodzących w interakcje (więcej szczegółów w tekście; patrz także punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje między lekami związane ze zwiększonym ryzykiem występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy

Substancje czynne powodujące interakcje	Zalecenia dotyczące stosowania
--	---------------------------------------

Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Cobicistat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	Jednoczesne podawanie z symwastatyną przeciwwskazane
Inne fibraty (oprócz fenofibratu)	Nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną na dobę
Niacyny (kwasu nikotynowego) (≥ 1 g/ dobę)	U Azjatów nie zalecany z symwastatyną
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem	Nie przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę
Lomitapid	Lomitapid U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie przekraczać dawki symwastatyny wynoszącej 40 mg/dobę
Sok grapefruitowy	Nie należy spożywać soku grapefruitowego podczas leczenia symwastatyną

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z udziałem inhibitorów CYP3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy poprzez zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu podczas leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) boceprewir, telaprewir, i nefazodon i produkty lecznicze zawierające cobicistat. Jednoczesne podawanie itrakonazolu powoduje ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na aktywny metabolit symwastatyny (beta-hydroksykwas). Telitromycyna powoduje 11-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny.

Stosowanie w skojarzeniu z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewir, telaprewir, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem, i produkty lecznicze zawierające cobicistat jak również z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Należy zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Opisywano rzadkie przypadki rabdomiolizy związanej z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny z symwastatyną, w związku z czym stosowanie symwastatyny z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Mimo niepełnego zrozumienia mechanizmu reakcji wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest prawdopodobnie częściowo spowodowane hamowaniem CYP3A4.

Danazol

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu

danazolu z symwastatyną, w związku z czym stosowanie symwastatyny z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Gemfibrozyl

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

Kwas fusydowy

Ryzyko rozwoju miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone wskutek jednoczesnego stosowania ze statynami kwasu fusydowego podawanego ogólnie. Jednoczesne stosowanie tej kombinacji może powodować zwiększenie stężenia obu tych substancji czynnych. Mechanizm odpowiedzialny tę interakcję nie jest na razie znany (nie wiadomo, czy jest to interakcja o charakterze farmakodynamicznym, farmakokinetycznym czy mieszanym). Opisywano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących tę kombinację. Jeśli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, symwastatynę powinno się odstawić na cały okres stosowania kwasu fusydowego (patrz punkt 4.4).

Amiodaron

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

Antagoniści wapnia

- *Werapamil*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem skutkowało 2,3-krotnym wzrostem ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie po części spowodowanym hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil.

- *Diltiazem*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (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 nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem.

- *Amlodypina*

Ryzyko wystąpienia miopatii wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amlodypiny z symwastatyną. 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.

Lomitapid

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy może być zwiększone wskutek jednoczesnego stosowania lomitapidu z symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymujących lomitapid dawka symwastatyny nie może zatem przekraczać 40 mg/dobę.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

Pacjenci, którzy przyjmują inne leki wywierające umiarkowanie hamujący wpływ na aktywność CYP3A4 w skojarzeniu z symwastatyną, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek symwastatyny, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko miopatii.

Inhibitory białka transportowego OATP1B1

Symwastatyna w postaci kwasu jest substratem białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych będących inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do zwiększenia stężenia symwastatyny w postaci kwasu i co za tym idzie zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niacyna (kwas nikotynowy)

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). W badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne podanie niacyny o przedłużonym uwalnianiu w pojedynczej dawce 2 g z symwastatyną w dawce 20 mg, powodowało niewielki wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) kwasu symwastatyny.

Sok grapefruitowy

Sok grapefruitowy hamuje cytochrom P450 3A4. Spożywanie soku grapefruitowego w dużych ilościach (ponad 1 litr dziennie) w trakcie leczenia symwastatyną skutkowało 7-krotnym wzrostem narażenia na kwas symwastatyny. Spożywanie soku grapefruitowego w ilości 240 ml rano i przyjmowanie symwastatyny wieczorem także skutkowało 1,9-krotnym wzrostem ekspozycji. Należy więc unikać spożywania soku grapefruitowego podczas leczenia symwastatyną.

Kolchicyna

U pacjentów z niewydolnością nerek opisywano przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny. Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki.

Ryfampicyna

Ze względu na to, że ryfampicyna jest silnym induktorem cytochromu CYP3A4, u pacjentów otrzymujących ryfampicynę przed długi czas (np. w leczeniu gruźlicy) może dochodzić do spadku skuteczności symwastatyny. W badaniach farmakokinetycznych u zdrowych ochotników, podczas jednoczesnego podawania symwastatyny z ryfampicyną pole powierzchni pod krzywą (AUC) kwasu symwastatyny zmniejszyło się o 93%.

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 cytoplazmie substancji metabolizowanych z udziałem cytochromu P450 3A4.

Doustne antykoagulanty

W dwóch badaniach klinicznych, jednym przeprowadzonym w grupie zdrowych

ochotników, a drugim u pacjentów z hipercholesterolemią, dawka 20-40 mg symwastatyny na dobę nieznacznie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny): czas protrombinowy, wyrażony jako wskaźnik INR (International Normalized Ratio), wzrósł od wartości wyjściowej 1,7 do 1,8 u ochotników, do wartości od 2,6 do 3,4 u pacjentów z hipercholesterolemią. Odnotowano bardzo rzadkie wypadki podwyższonego INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny, należy oznaczyć czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną oraz powtarzać oznaczenia dostatecznie często w trakcie terapii, w celu uniknięcia znaczących zmian czasu protrombinowego. Po potwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego, oznaczenia tego parametru można przeprowadzać z częstością zalecaną dla pacjentów poddawanych leczeniu pochodnymi kumaryny. W razie zmiany dawkowania lub zakończenia leczenia symwastatyną należy przeprowadzić taką samą procedurę. Leczenie symwastatyną nie powodowało wystąpienia krwawień ani zmian w czasie protrombinowym u pacjentów nie przyjmujących antykoagulantów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie doniesienia wystąpienia wad wrodzonych u dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednakże analiza prospektywna około 200 ciąż eksponowanych w pierwszym trymestrze na symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA wykazała, że odsetek wad wrodzonych był porównywalny do występującego w ogólnej populacji. Ta ilość ciąż była wystarczająca pod względem statystycznym, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost częstości występowania wad wrodzonych na tle ogólnej zapadalności.

Mimo iż nie udowodniono, aby zapadalność na wady wrodzone u potomstwa pacjentek przyjmujących symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA różniła się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie matki symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i przerwanie terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów w okresie ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia

pierwotnej hipercholesterolemii. Dlatego nie należy stosować symwastatyny u kobiet ciężarnych, planujących zajście w ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Należy przerwać przyjmowanie symwastatyny na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3. i 5.3.).

Okres karmienia piersią

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub metabolity są wydzielane do mleka matki. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do mleka matki, kobiety przyjmujące symwastatynę nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

Wpływ na płodność

Brak dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność u ludzi. Nie stwierdzono, aby symwastatyna wywierała jakikolwiek wpływ na płodność samców i samic szczura.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Symwastatyna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Jednakże w razie prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę rzadkie przypadki występowania zawrotów głowy, odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych, które zostały odnotowane podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu, sklasyfikowana została na podstawie oceny zapadalności na nie w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS (*Heart Protection Study*) z udziałem 20 536 pacjentów i 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) z udziałem 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS odnotowano poważne działania niepożądane oraz bóle mięśni oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie niżej wymienione działania niepożądane. W przypadku, gdy współczynnik zapadalności w grupie przyjmującej symwastatynę był mniejszy lub podobny do notowanych w grupie przyjmującej placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem preparatu, wówczas te działania niepożądane klasyfikowane były jako "rzadkie".

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) obejmującym 20 536 pacjentów otrzymujących 40 mg

symwastatyny na dobę (n = 10 269) lub przyjmujących placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi symwastatynę a pacjentami przyjmującymi placebo przez okres badań wynoszący średnio 5 lat. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (4,8% u pacjentów leczonych symwastatyną i 5,1% u pacjentów przyjmujących placebo). Miopatia wystąpiła u <0,1% pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększona aktywność aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiła u 0,21% (n = 21) pacjentów leczonych 40 mg symwastatyny w porównaniu do 0,09% (n = 9) pacjentów przyjmujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji: Bardzo częste (> 1/10), Częste (\geq 1/100, < 1/10), Niezbyt częste (\geq 1/1000, < 1/100), Rzadkie (\geq 1/10 000, < 1/1000), Bardzo rzadkie (< 1/10 000), Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadkie: niedokrwistość

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: bezsenność

Częstość nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadkie: bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadkie: zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadkie: zapalenie wątroby/żółtaczka

Bardzo rzadkie: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończona zgonem

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadkie: wysypka, świąd, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadkie: miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z lub bez ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4), bóle mięśni, kurcze mięśni

* W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę miopatia występowała często w porównaniu z dawką 20 mg na dobę (odpowiednio: 1,0% i 0,02% — patrz punkty 4.4 i 4.5)

Częstość nieznana: tendinopatia, w niektórych przypadkach powikłana zerwaniem, immunozależna miopatia (IMNM)**

** Opisywano bardzo rzadkie przypadki miopatii martwiczej o podłożu immunologicznym (IMNM, *immune-mediated necrotising myopathy*), rodzaju miopatii autoimmunologicznej, pojawiającej się w trakcie leczenia niektórymi statynami lub po jego zakończeniu.

Klinicznie IMNM cechuje się: utrzymującym się obniżeniem siły mięśniowej w odcinkach proksymalnych kończyn i podwyższoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, które to objawy utrzymują się pomimo przerwania stosowania statyn; w biopsji mięśni stwierdza się miopatię martwiczą bez istotnego odczynu zapalnego; poprawa po lekach immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Częstość nieznana: zaburzenia wzwodu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadkie: astenia

Rzadko obserwowano objawy zespołu nadwrażliwości obejmujące następujące objawy: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, bóle mięśni typu reumatoidalnego, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, przyspieszony OB, zapalenie i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, duszność i złe samopoczucie.

Wyniki badań laboratoryjnych:

Rzadko: wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4

Wpływ leczenia na czynność wątroby), podwyższone stężenie zasadowej fosfatazy; wzrost aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA1c i glukozy w surowicy na czczo.

W okresie porejestacyjnym zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń funkcji poznawczych (np. utrata pamięci, słaba pamięć, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie) u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Zgłaszane problemy były na ogół łagodne i ustępowały po przerwaniu leczenia statyną. Obserwowano zmienny czas do wystąpienia (od 1 dnia do kilku lat) i ustąpienia (mediana 3 tygodnie) objawów

Po zastosowaniu niektórych leków z grupy statyn zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- zaburzenia 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/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

W 48 tygodniowym badaniu u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewczęta co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji grupy leczonej symwastatyną był zasadniczo podobny do grupy otrzymującej placebo. Efekty długotrwałego wpływu na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe nie są znane. Brak obecnie wystarczających danych po 1 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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano kilka przypadków przedawkowania; maksymalna przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań. W przypadku przedawkowania nie istnieje specyficzne leczenie. Zalecane jest wtedy leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor reduktazy HMG-CoA

Kod ATC: C10A A01

Mechanizm działania

Po podaniu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Enzym ten katalizuje konwersję HMG-CoA do mewalonianu, czyli wczesny, ograniczający szybkość etap biosyntezy cholesterolu.

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL są wytwarzane z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są przeważnie katabolizowane za pomocą receptora LDL o wysokim powinowactwie.

Mechanizm zmniejszania stężenia cholesterolu LDL przez symwastatynę może być wynikiem zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C), jak i indukcji receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia produkcji i zwiększonego katabolizmu LDL-C. Stężenie apolipoproteiny B również znacząco obniża się podczas leczenia symwastatyną. Ponadto, symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG w osoczu. W wyniku tych zmian stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL oraz stężenia LDL-C do stężenia HDL-C zmniejsza się.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wysokie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub istniejąca choroba niedokrwiennej serca

W badaniu, które dotyczyło ochronnego wpływu na serce (*Heart Protection Study (HPS)*), oceniono efekty leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku 40-80 lat), z hiperlipidemią lub bez oraz z chorobą niedokrwienną serca, innymi chorobami tętnic zmniejszającymi przepływ krwi lub cukrzycą. W tym badaniu 10 269 pacjentów leczonych było symwastatyną w dawce 40 mg na dobę, a 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres badania wynoszący średnio 5 lat.

Na początku badania u 6 793 pacjentów (33%) stężenie HDL-C wynosiło poniżej 116 mg/dl; u 5 063 pacjentów (25%) było pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl; a u 8 680 pacjentów (42%) stężenie HDL-C wynosiło powyżej 135 mg/dl.

Leczenie symwastatyną w dawce 40 mg na dobę w porównaniu do placebo znacząco zmniejszało ryzyko zgonu z powodu wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu do 1507 [14,7%] u pacjentów przyjmujących placebo; $p = 0,0003$); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn innych niż dotyczące naczyń nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (złożony punkt końcowy obejmujący zawał serca niezakończony zgonem lub zgon spowodowany chorobą wieńcową) o 27% ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszała konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej), rewaskularyzacji tętnic obwodowych i oraz naczyń innych niż wieńcowe o odpowiednio 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała ryzyko udaru o 25% ($p < 0,0001$), a o 30% zmniejszała ryzyko udaru niedokrwiennego ($p < 0,0001$). Dodatkowo w obrębie podgrupy pacjentów z cukrzycą symwastatyna redukowała ryzyko wystąpienia powikłań ze strony dużych naczyń, konieczność rewaskularyzacji tętnic obwodowych (chirurgia i angioplastyka), konieczność amputacji kończyn dolnych lub owrzodzenia nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, włączając w to osoby bez choroby niedokrwiennej serca ale z miażdżycą naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, kobiety i mężczyźni, chorych włączonych do badania w wieku poniżej i powyżej 70 lat, z nadciśnieniem lub bez, a szczególnie osoby ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l w momencie włączenia do badania.

W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*) wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów oceniano u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych i

wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego między 212 mg/dl a 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u pacjentów z dławicą piersiową lub przebyłym zawałem serca stosowano leczenie dietą, standardowe leki oraz symwastatynę w dawce 20-40 mg na dobę (n = 2 221) lub placebo (n = 2 223) przez średnio 5,4 roku. Symwastatyna zmniejszała ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,3%). Ryzyko zgonu z przyczyn wieńcowych zmalało o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,5%). Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej oraz potwierdzony w trakcie hospitalizacji lub bezobjawowy zawał serca nie zakończony zgonem) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco (o 28%) zmniejszała ryzyko śmiertelnych oraz nie zakończonych zgonem zdarzeń mózgowo-naczyniowych (udar i przemijające ataki niedokrwienne). Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w obu grupach.

W Badaniu Skuteczności oraz Dodatkowej Redukcji Cholesterolu i Homocysteiny (SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do 20 mg (mediana obserwacji 6,7 lat) na występowanie głównych zdarzeń naczyniowych (ang. MVEs; zdefiniowanych jako choroba niedokrwienności serca kończąca się zgonem, nie zakończony zgonem zawał serca, zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, nie zakończony zgonem lub śmiertelny udar mózgu, zabieg rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12064 pacjentów z zawałem serca w wywiadzie.

Nie było istotnej różnicy w częstości występowania MVEs między 2 grupami: otrzymującą dawkę 20 mg symwastatyny (n = 1553; 25,7%) w porównaniu z grupą otrzymującą 80 mg symwastatyny (n = 1477; 24,5%), RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w stężeniu LDL-C w obu grupach w trakcie badania wynosiła $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu badanych grupach, z wyjątkiem częstości występowania miopatii, która wynosiła około 1,0% u osób leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z 0,02% u osób otrzymujących dawkę 20 mg. Około połowa tych przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego kolejnego roku leczenia wynosiła około 0,1%.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo symwastatyny w dobowej dawce 10, 20, 40 i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie obniżenie stężenia

LDL-C wynosiło odpowiednio 30, 38, 41 i 47%. W badaniach z udziałem pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, którzy przyjmowali symwastatynę w dawce 40 mg i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), a średni wzrost stężenia HDL-C odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

Dzieci i młodzieży

W kontrolowanych placebo badaniach z użyciem podwójnie ślepej próby, 175 pacjentów (99 chłopców wg skali Tannera faza II i powyżej oraz 76 dziewcząt co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (heFH) randomizowano do grupy otrzymującej symwastatynę lub placebo przez 24 tygodnie (badanie podstawowe). Warunkiem włączenia do badania było wyjściowe stężenie LDL-C pomiędzy 160 a 400 mg/dl i u co najmniej 1 z rodziców >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 badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego, do kontynuacji leczenia wybrano 144 pacjentów, którzy otrzymywali 40 mg symwastatyny lub placebo.

Symwastatyna znacząco obniżała stężenie LDL-C, TG i ApoB w osoczu. Wyniki przedłużonego 48-tygodniowego badania były porównywalne do tych obserwowanych w badaniu podstawowym.

Po 24 tygodniach leczenia, średnia wartość osiąganego stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie otrzymującej 40 mg symwastatyny w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres: 128,0-334,0 mg/dl) w grupie placebo.

Po 24 tygodniach leczenia (dawki zwiększające się od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8-tygodniowych), symwastatyna zmniejszała średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: zwiększenie o 1,1% od wyjściowego), ApoB o 32,4% (placebo: 0,5%) i średnie stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%) oraz zwiększała średnie stężenie HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwały korzystny wpływ terapii symwastatyną na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią jest nie znany. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 40 mg na dobę u dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią nie były badane. Długotrwała skuteczność leczenia symwastatyną w dzieciństwie w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym 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 ocenione u osób dorosłych. Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

Wchłanianie

Symwastatyna jest bardzo dobrze wchłaniana i podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwyty w wątrobie zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest głównym miejscem działania aktywnego metabolitu. Po doustnym podaniu symwastatyny, do krążenia ogólnego dociera mniej niż 5% beta-hydroksykwasu. Maksymalne stężenia aktywnych inhibitorów w osoczu występują w ciągu 1-2 godzin po podaniu symwastatyny. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa na wchłanianie. Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny wykazała brak kumulacji leku po wielokrotnym podaniu.

Dystrybucja

Symwastatyna i jej metabolity w > 95% wiążą się z białkami.

Eliminacja 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 doustnym podaniu człowiekowi znakowanej symwastatyny w ciągu 96 godzin 13% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu a 60% w kale. Ilość wykryta w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi nie wchłoniętemu. Po podaniu dożylnym metabolitu beta-hydroksykwasu, jego okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godziny. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone do moczu w postaci inhibitorów.

Symwastatyna w postaci kwasu jest aktywnie wychwytywana przez hepatocyty za pośrednictwem białka transportowego OATP1B1.

Szczególne grupy pacjentów

U nosicieli allelu c.521T>C genu SLCO1B1 aktywność nośnika OATP1B 1 jest mniejsza. Średnia ekspozycja (AUC) na główny aktywny metabolit, kwas symwastatyny, wynosi

120% u heterozygotycznych nosicieli (CT) allelu C i 221% u nosicieli homozygotycznych w stosunku do wartości występujących u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Częstość występowania allelu C w populacji europejskiej wynosi 18%. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na symwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazano występowania żadnego innego zagrożenia dla ludzi niż to wynikające z działania farmakologicznego leku. Zastosowanie maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny u szczurów i królików nie powodowało wad rozwojowych u płodów i nie miało wpływu na płodność, funkcje rozrodcze ani rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna PH 101

Skrobia kukurydziana, żelowana

Butylohydroksyanizol (E320)

Butylohydroksytoluen (E 321)

Kwas askorbowy

Kwas cytrynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk (E553b)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (Pharmacoat 606)

Hypromeloza (Methocel E15 LV Premium)

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Żelaza tlenek, żółty (E172)

Trietylu cytrynian (E1505)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)
Powidon K-30

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (blistry) PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowania zawierają po 10, 20, 28, 30, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaprojects S.A.U

C/Provença, 392

6°Planta

08025 Barcelona,

Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14642

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

21.05.2008

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

07/2017