

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatin Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane  
Simvastatin Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane  
Simvastatin Genoptim, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera odpowiednio 10 mg, 20 mg, 40 mg symwastatyny

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę 10 mg zawiera 74,50 mg laktozy bezwodnej  
Każda tabletkę 20 mg zawiera 149 mg laktozy bezwodnej  
Każda tabletkę 40 mg zawiera 298 mg laktozy bezwodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

#### Tabletki Simvastatin Genoptim 10 mg:

Białe, podłużne tabletki, obustronnie wypukłe, z rowkiem i wytłoczeniem „10” po jednej stronie oraz „SVT” po drugiej.

#### Tabletki Simvastatin Genoptim 20 mg:

Białe, podłużne tabletki, obustronnie wypukłe, z rowkiem i wytłoczeniem „20” po jednej stronie oraz „SVT” po drugiej.

#### Tabletki Simvastatin Genoptim 40 mg:

Białe, podłużne tabletki, obustronnie wypukłe, z rowkiem i wytłoczeniem „40” po jednej stronie oraz „SVT” po drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

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

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

niedostępne.

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

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Zakres dawkowania to 5-80 mg podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i z dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, którzy nie osiągnęli celów leczenia przy pomocy niższych dawek oraz kiedy spodziewane korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4 i 5.1).

### Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Simvastatin Genoptim. Zazwyczaj początkową dawką jest 10-20 mg na dobę, wieczorem.

U pacjentów, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), 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 początkowe dawkowanie produktu leczniczego Simvastatin Genoptim to 40 mg raz na dobę, wieczorem.

W tej grupie pacjentów, Simvastatin Genoptim należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenia lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe.

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z lekiem Simvastatin Genoptim, dawka Simvastatin Genoptim nie może przekraczać 40 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

### Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

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

### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów

Simvastatin Genoptim jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Należy go podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatin Genoptim fibraty inne niż gemfibrozyl (patrz punkt 4.3) lub fenofibrat nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego

Simvastatin Genoptim większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatin Genoptim amiodaron, amlodypinę, werapamil lub diltiazem nie powinni stosować dawki produktu leczniczego Simvastatin Genoptim większej niż 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4. i 4.5).

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną lub 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.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

#### Dzieci i młodzież

Zwykle zalecana dawka początkowa dla dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki, w wieku 10 - 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

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

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Simvastatin Genoptim może być podawany w pojedynczej dawce wieczorem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną symwastatynę 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 zwiększających AUC około pięciokrotnie lub więcej razy) np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna nefazodon i produkty lecznicze zawierające kobicystat ) (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 stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Simvastatin Genoptim w dawkach większych niż 40 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 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 kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

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

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

Ryzyko miopatii jest większe u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z innymi terapiami statynami wykazującymi taką samą skuteczność obniżenia poziomu LDL. W związku z tym, dawka symwastatyny 80 mg powinna być stosowana tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, którzy nie osiągnęli celów leczenia przy pomocy niższych dawek oraz gdy korzyści stosowania przewyższają potencjalne ryzyko stosowania.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg, u których jest konieczne podanie także innego leku, powinno się stosować mniejsze dawki symwastatyny lub stosować leczenie innymi statynami oparte na mniej prawdopodobnym wystąpieniu interakcji produktów leczniczych (patrz poniżej „Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych” oraz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu klinicznym, w którym pacjentom obciążonym wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej podawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości innej niż chińska (n = 7367) oraz pacjentów narodowości chińskiej (n = 5468) wynosiła odpowiednio około 0,05% i 0,24%. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, należy zachować ostrożność przepisując symwastatynę pacjentom pochodzenia azjatyckiego i stosować u nich najniższą konieczną dawkę.

### Oslabienie funkcji białek transportowych

Oslabienie funkcji białek transportowych OATP (ang. organic anion-transporting polypeptide - polipeptydy transportujące aniony organiczne) w wątrobie może zwiększyć narażenie ogólnoustrojowe

na kwas symwastatyny i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Osłabienie funkcji białek transportowych może wystąpić w wyniku hamującego oddziaływania innych leków (np. cyklosporyny) lub u pacjentów, którzy są nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T> C.

U pacjentów posiadających allel c.521T> C genu SLCO1B1 kodujący mniej aktywne białko OATP1B1 występuje zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. U pacjentów, u których nie przeprowadzono wcześniej badań genetycznych ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania wysokiej dawki (80 mg) symwastatyny wynosi około 1%. Na podstawie wyników badania SEARCH (ang. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) ryzyko wystąpienia miopatii w ciągu roku u homozygotycznych nosicieli allelu C (określonej również genotypem CC), którym podawano dawkę 80 mg symwastatyny wynosi 15%, podczas gdy ryzyko u heterozygotycznych nosicieli allelu C (genotyp CT) wynosi 1,5%. Ryzyko u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny 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.

Immuno zależna miopatia martwicza (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immuno zależnej 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.

#### Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5, a najpóźniej po 7 dniach.

#### 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 CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach:

- podeszły wiek (>65 lat),
- płeć żeńska,
- zaburzenia czynności nerek,
- oporna na leczenie lub nieleczona 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 należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK jest znacznie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną.

#### Podczas leczenia

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

Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić (patrz punkt 4.8).

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

Więcej przypadków miopatii obserwowano u pacjentów podczas stopniowego zwiększania dawki do 80 mg/dobę (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia CK ponieważ może być to przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma pewności, że takie postępowanie zapobiegnie miopatii.

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

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

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3.).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). Dla pacjentów z HoFH, ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania lomitapidu wraz z symwastatyną.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami, które zwiększają AUC około pięciokrotnie lub więcej razy) jest

konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (i zastosować inną statynę). Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rhabdomyolizy, 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 ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, gdyż każdy z tych leków podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

Symwastatyna nie może być podawana z kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o rhabdomyolizie (w tym kilka przypadków prowadzących do śmierci) u pacjentów otrzymujących takie połączenie leków (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo jest konieczne, leczenie statynami należy przerwać na okres leczenia kwasem fusydowym. Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość. Statyny mogą być ponownie wprowadzone siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, w których jest konieczne długotrwałe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania symwastatyny i kwasu fusydowego powinna być rozpatrywana indywidualnie dla każdego przypadku i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów z HoFH, należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny w dawce wyższej niż 40 mg na dobę wraz z lomitapidem. (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących inne leki, mające umiarkowany wpływ hamujący na CYP3A4, jednocześnie z symwastatyną, (szczególnie w większych dawkach) może wzrosnąć ryzyko miopatii. Jeśli pacjent przyjmuje symwastatynę jednocześnie z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancje, które zwiększają AUC około 2-5 krotnie), może być konieczne dostosowanie dawki symwastatyny. W przypadku niektórych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 np. diltiazemu, zalecane jest stosowanie 20 mg symwastatyny jako dawki maksymalnej (patrz punkt 4.2).

Obserwowano rzadkie przypadki rozwoju miopatii/rhabdomyolizy podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę), z których każdy stosowany oddzielnie może powodować miopatię.

W badaniu klinicznym (mediana obserwacji 3,9 roku), u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz z dobrze kontrolowanym stężeniem LDL-C poprzez stosowanie symwastatyny w dawce 40 mg/dobę, z lub bez ezetymibu w dawce 10 mg, nie zauważono zwiększonego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania niacyny w dawkach obniżających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę (kwas nikotynowy). Rozważając leczenie skojarzone symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach obniżających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko oraz dokładnie monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, szczególnie podczas pierwszych miesięcy leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki jednego z leków.

Ponadto, w tym badaniu częstość występowania miopatii wynosiła około 0,24% u pacjentów z Chin leczonych symwastatyną w dawce 40 mg albo ezetymibem i symwastatyną w dawce 10 mg +40 mg w porównaniu z częstością wynoszącą 1,24% w przypadku pacjentów z Chin leczonych symwastatyną 40 mg albo ezetymibem i symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg w połączeniu z kwasem nikotynowym o zmodyfikowanym uwalnianiu i laropiprantem w dawce 2000 mg + 40 mg. Jedyną populacją azjatycką ocenianą w tym badaniu klinicznym była populacja z Chin, ale częstość występowania miopatii jest u nich wyższa niż u pacjentów nie pochodzących z Chin, dlatego jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawkach obniżających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g / dobę) z produktami zawierającymi niacynę (kwas nikotynowy) nie jest zalecane również u innych pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Acipimoks ma budowę zbliżoną do niacyny. Mimo, że nie przeprowadzono badań dla acipimoksu, ryzyko toksycznego wpływu na mięśnie może być podobne jak w przypadku niacyny.

#### Wpływ na wątrobę

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

Zaleca się wykonywanie 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 przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy pamiętać, że ALT może pochodzić z mięśni, zatem zwiększona aktywność ALT i CK może wskazywać na miopatię (patrz powyżej: „Miopatia/Rabdomioliza”).

Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano śmiertelne i niezakończone zgonem przypadki niewydolności wątroby u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeśli w trakcie leczenia symwastatyną wystąpi poważne uszkodzenie wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemią lub żółtaczką, terapię należy natychmiast przerwać. Jeżeli nie zostanie znaleziona inna przyczyna, nie należy ponownie rozpoczynać podawania Simvastatin Genoptim.

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

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

#### Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że statyny zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy, mogą powodować hiperglikemię. Z uwagi na to, że redukcja ryzyka zaburzeń naczyniowych jest większa niż ryzyko hiperglikemii, nie powinno to być powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z ryzykiem (stężenie glukozy na czczo 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie) powinni być monitorowani



zarówno klinicznie jak i biochemicznie zgodnie z narodowymi wytycznymi.

### Śródmiąższowa choroba płuc

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

### Dzieci i młodzież

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

Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci w wieku przed dojrzewaniem i dziewcząt przed pierwszą miesiączką.

### Substancje pomocnicze

Simvastatin Genoptim zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz poniżej Interakcje farmakokinetyczne oraz punkty 4.3 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. Obserwowano rzadkie przypadki rozwoju miopatii/rabdomiolizy podczas przyjmowania symwastatyny jednocześnie z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) (patrz punkt 4.4).

### Interakcje farmakokinetyczne

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

### Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii/rabdomiolizy

Leki wchodzące w interakcje	Zalecenia odnośnie przepisywania
Silne inhibitory CYP3A4,np: Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Nie zaleca się stosowania z symwastatyną
Niacyna (kwas nikotynowy) ( $\geq 1$ g/dzień)	Nie zaleca się stosowania u pacjentów pochodzenia azjatyckiego
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Lomitapid	U pacjentów z HoFH, nie przekraczać dawki 40 mg symwastatyny na dobę
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

#### *Wpływ innych preparatów na symwastatynę*

##### Interakcje dotyczące 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 reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir,

telaprewir nefazodon i produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne podanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na kwas powstający z symwastatyny (aktywnym metabolitem jest beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas powstający z symwastatyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, jak również z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3).

Jeśli jest konieczne leczenie silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 (substancje, które zwiększają AUC pięciokrotnie lub więcej razy), należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (i zastosować inną statynę). Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Flukonazol*

Zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt 4.4).

#### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z symwastatyną; dlatego stosowanie cyklosporyny jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Mimo, że mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony, wykazano że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny występowało przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4 oraz/i OATP1B1.

#### *Danazol*

Jednoczesne stosowanie danazolu i symwastatyny jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Gemfibrozyl*

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji oraz/i OATP1B1 (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jednoczesne stosowanie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

#### *Kwas fusydowy*

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone przez stosowanie kwasu fusydowego jednocześnie ze statynami. Stosowanie tych leków w tym samym czasie może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu obu z nich. Mechanizm tej interakcji (czy jest to farmakodynamika lub farmakokinetyka lub jedno i drugie) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o rabdomiolizie (w tym kilka śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących tę kombinację leków. Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie symwastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego (patrz punkt 4.4).

#### *Amiodaron*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu

jednocześnie z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego też u pacjentów otrzymujących jednocześnie symwastatynę i amiodaron dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

#### *Antagoniści kanału wapniowego*

##### Werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powoduje 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie symwastatynę i werapamil dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

##### Diltiazem

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie z diltiazemem powodowało 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

##### Amlodypina

U pacjentów stosujących amlodypinę jednocześnie z symwastatyną jest zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie amlodypiny prowadziło do 1,6-krotnego wzrostu ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amlodypinę.

##### Lomitapid

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania lomitapidu z symwastatyną (patrz punkt 4.3 i 4.4). Dlatego u pacjentów z HoFH, otrzymujących jednocześnie lomitapid dawka symwastatyny nie może przekraczać 40 mg na dzień.

#### *Umiarkowane inhibitory CYP3A4*

U pacjentów przyjmujących inne leki, mające umiarkowany wpływ hamujący na CYP3A4, jednocześnie z symwastatyną (szczególnie w większych dawkach) może wystąpić zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkt 4.4).

#### Inhibitory białek transportowych OATP1B1

Kwas symwastatyny jest substratem białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu symwastatyny i zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Niacyna (kwas nikotynowy)*

Obserwowano przypadki rozwoju miopatii/rabdomiolizy podczas przyjmowania symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę). W badaniu farmakokinetycznym podanie kwasu nikotynowego o przedłużonym

uwalnianiu w dawce jednorazowej wynoszącej 2 g jednocześnie z symwastatyną w dawce 20 mg spowodowało nieznaczny wzrost powierzchni pola pod krzywą (AUC) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wartości  $C_{max}$  kwasu symwastatyny w osoczu.

#### *Sok grejpfrutowy*

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

#### *Kolchicyna*

Zgłaszano przypadki występowania miopatii i rabdomiolizy przy jednoczesnym stosowaniu kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów przyjmujących kombinację tych leków.

#### *Ryfampicyna*

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, u pacjentów długotrwale przyjmujących ryfampicynę (np. leczonych na gruźlicę) może dojść do zmniejszenia skuteczności symwastatyny. W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników wartość pola pod krzywą (AUC) dla kwasu symwastatyny zmniejszyła się o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

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

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 nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

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

### **Ciąża**

Nie należy stosować produktu leczniczego Simvastatin Genoptim w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie 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 tryestrze 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. Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, produkt leczniczy Simvastatin Genoptim nie może być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie produktem leczniczym Simvastatin Genoptim należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia, czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### **Karmienie piersią**

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

### **Płodność**

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność u ludzi. Symwastatyna nie ma wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu leku 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 4444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS odnotowano poważne działania niepożądane, jak również bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane. Jeśli częstość występowania działań niepożądanych po symwastatynie była mniejsza lub podobna do tej, jaka występuje w badaniach po podaniu placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem preparatu, takie działania niepożądane klasyfikowano jako „rzadko” występujące.

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

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często (>1/10), często ( $\geq 1/100$ , <1/10), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ , <1/100), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko:* niedokrwistość.

#### Zaburzenia psychiczne

*Bardzo rzadko:* bezsenność

*Nie znana:* depresja

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Rzadko:* ból głowy, parestezja, zawroty głowy, neuropatia obwodowa.

*Bardzo rzadko:* zaburzenia pamięci.

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

*Nie znane:* śródmiąższowe choroby płuc (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

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

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Rzadko:* zapalenie wątroby/żółtaczka

*Bardzo rzadko:* śmiertelna lub nie zakończona zgonem niewydolność wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Rzadko:* wysypka, świąd, łysienie.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

\* W badaniach klinicznych miopatia występowała zwykle u pacjentów leczonych symwastatyną w

dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%), (patrz punkty 4.4 i 4.5)

*Nie znane:* uszkodzenia ścięgna, czasami powikłane zerwaniem, immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4.) \*\*

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM), autoimmunologicznej miopatii, związanej z użyciem statyn. IMNM charakteryzuje się: osłabieniem mięśni i podwyższoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami; biopsja mięśnia pokazuje martwiczą miopatię bez istotnych zapaleń; poprawa w wyniku leczenia lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

*Nie znane:* zaburzenia erekcji

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Rzadko:* astenia.

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

#### Badania diagnostyczne:

*Rzadko:* zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej,  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy) (patrz punkt 4.4 „Wpływ na wątrobę”), podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej; zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia statynami donoszono o zwiększeniu HbA1c i stężenia glukozy w surowicy na czczo.

W badaniach post-marketingowych rzadko zgłaszano zaburzenia poznawcze (np. utrata pamięci, zapominanie, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie), związane z stosowaniem statyn, w tym symwastatyny. Objawy nie są zazwyczaj ciężkie i ustępują po odstawieniu statyn, ze zmiennym czasem od wystąpienia objawu (od 1 dnia do kilku lat) i do jego ustąpienia (mediana 3 tygodnie).

Zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne,
- zaburzenia seksualne,
- cukrzyca, częstotliwość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (poziom glukozy na czczo  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększony poziom trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie)

#### Dzieci i młodzież

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



#### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania symwastatyny; 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 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A  
Kod ATC: C10A A01

##### Mechanizm działania:

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

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

Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (CHD) 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/dobę i 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres wynoszący średnio 5 lat.

Na początku badania stężenia LDL-C u 6 793 pacjentów (33%) były poniżej 116 mg/dl, u 5 063 pacjentów (25%) pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl, natomiast u 8 680 pacjentów (42%) powyżej 135 mg/dl.

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w 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 liczby zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Przyjmowanie symwastatyny zmniejszało także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nie prowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ( $p < 0,0001$ ). Symwastatyna zmniejszała potrzebę wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomosty aortalno-wieńcowe lub przeszkońska angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowe, odpowiednio o 30% ( $p < 0,0001$ ) i 16% ( $p = 0,006$ ). Symwastatyna zmniejszała o 25% ( $p < 0,0001$ ) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% ( $p = 0,0293$ ). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/l.

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

W badaniu skuteczności dodatkowej redukcji cholesterolu i homocysteiny (SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z dawką 20 mg (średni okres

obserwacji 6,7 lat) na poważne zdarzenia naczyniowe (MVEs; zdefiniowane jako zgon z powodu choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawał serca, procedury rewaskularyzacji wieńcowej, udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, procedura rewaskularyzacji pozawieńcowej). Badanie dotyczyło 12 064 pacjentów po przebytych zawałach serca. Nie obserwowano żadnych istotnych różnic w incydentach wieńcowych pomiędzy 2 grupami pacjentów; przyjmującą 20 mg symwastatyny (n=1553; 25,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą 80 mg symwastatyny (n=1477; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88-1,01. 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 grupach z wyjątkiem częstości występowania miopatii, która dotyczyła około 1,0% pacjentów leczonych 80 mg symwastatyny w porównaniu z 0,02% pacjentów leczonych 20 mg. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wynosiła około 0,1%.

### Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

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

### Dzieci i młodzież

W badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie główne). Kryteria włączenia do badania obejmowały wartość początkową stężenia LDL-C w przedziale między 160 i 400 mg/dl oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica  $> 189$  mg/dl. Dawka symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. W 24-tygodniowym przedłużeniu badania 144 pacjentów wybranych w celu kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia LDL-C, triglicerydów (TG) oraz Apo B w osoczu. Wyniki uzyskane w fazie przedłużenia badania do 48 tygodni były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu głównym. Po 24 tygodniach leczenia średnia wartość uzyskanego stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg, w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres: 128,0-334,0 mg/dl) w grupie otrzymującej placebo.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia symwastatyną w dzieciństwie w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności

w wieku dorosłym.

## **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 badano u pacjentów dorosłych. Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży nie są dostępne.

### *Wchłanianie*

U ludzi symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyt następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyt w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej. Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu aktywnego inhibitora jest osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

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

### *Dystrybucja*

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

### *Eliminacja*

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta hydroksykwasu i inne cztery 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 leкови niewchłoniętemu. Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane w moczu w postaci inhibitorów.

Symwastatyna przenoszona jest do hepatocytów przy udziale białek transportowych OATP1B1

### Szczególne grupy pacjentów

#### Polimorfizm SLOC1B 1

Nosiciele genotypu SLCO1B1 allelu c.521T>C mają niższą aktywność białka OATP1B1. Średnie narażenie (AUC) na główny aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) i 221% u homozygot (CC) w porównaniu do pacjentów, którzy są nosicielami najczęściej występującego genotypu (TT). Obecność allelu C stwierdza się u 18% populacji europejskiej. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększenia narażenia na symwastatynę, co może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia 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, stwierdzono, że dla ludzi nie występuje inne zagrożenie poza tym, jaki może wyniknąć z samego mechanizmu farmakologicznego

działania symwastatyny.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza bezwodna

Skrobia żelowana kukurydziana

Butylohydroksyanizol (E320)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)

Magnezu stearynian (E572)

Talk (E553b)

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie znane.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Blistry z folii PVDC/PE/PVC/Al lub Al/Al w tekturowym pudełku zawierające 28, 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 65

02-255 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Simvastatin Genoptim, 10 mg - 12911

Simvastatin Genoptim, 20 mg - 12912

Simvastatin Genoptim, 40 mg - 12913

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

23.09.2009 r.

i 16.05.2012 r.

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

08.2015