

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatinum Accord, 10 mg, tabletki powlekane

Simvastatinum Accord, 20 mg, tabletki powlekane

Simvastatinum Accord, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Simvastatinum Accord 10 mg zawiera 10 mg symwastatyny.

Każda tabletki powlekana Simvastatinum Accord 20 mg zawiera 20 mg symwastatyny.

Każda tabletki powlekana Simvastatinum Accord 40 mg zawiera 40 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki Simvastatinum Accord 10 mg zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki Simvastatinum Accord 20 mg zawiera 140 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki Simvastatinum Accord 40 mg zawiera 280 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

10 mg: tabletki barwy jasnorożowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą CS po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

20 mg: tabletki barwy jasnorożowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą CT po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

40 mg: tabletki barwy jasnorożowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą CU po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

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

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zakres dawkowania to 5 mg - 80 mg symwastatyny 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 dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u których zastosowanie mniejszej dawki nie spowodowało spodziewanych efektów leczniczych oraz u tych u których spodziewane korzyści przewyższają ryzyko stosowania (patrz punkt 4.4 i 5.1.)

Hipercholesterolemia

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

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana początkowa dawka symwastatyny to 40 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W tej grupie pacjentów, Simvastatinum Accord należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatinum Accord, dawka produktu Simvastatinum Accord nie może przekraczać 40 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów.

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

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatinum Accord fibraty inne niż gemfibrozyl (patrz punkt 4.3) lub fenofibraty nie mogą stosować dobowej dawki produktu Simvastatinum Accord większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem Simvastatinum Accord amiodaron, amlodypinę, werapamil, diltiazem lub produktami leczniczymi zawierającymi elbaswir lub grazoprewir, nie mogą stosować dawki produktu Simvastatinum Accord większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ostrymi zaburzeniami czynności 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

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (10-17 lat)

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy w drugiej fazie rozwoju lub powyżej wg. skali Tannera lub powyżej i dziewczęta co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przyjmowana wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzież powinni stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu oraz kontynuować tę dietę podczas leczenia symwastatyną. Zalecany zakres dawkowania wynosi od 10 mg do 40 mg symwastatyny na dobę, maksymalna zalecana dawka to 40 mg na 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 u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

Sposób podawania

Simvastatinum Accord jest przeznaczony do stosowania doustnego. Simvastatinum Accord może być podawany w pojedynczej dawce wieczorem.

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 laktacji (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat) (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Simvastatinum Accord 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 (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobiniurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii (t.j. podwyższony poziom symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu), które mogą być częściowo spowodowane interakcjami leków, które zakłócają metabolizm symwastatyny i/lub szlaki transportowe (patrz punkt 4.5)

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41413 pacjentów było leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (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 dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów po przebytych zawale serca leczonych symwastatyną

w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji 6,7 lat) częstość występowania miopatii wynosiła ok. 1% w porównaniu z 0,02% u pacjentów przyjmujących dawkę 20 mg na dobę. Około połowa z zaobserwowanych przypadków miopatii występowała w trakcie pierwszego roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego, kolejnego roku leczenia wynosiła ok. 0,1% (patrz punkt 4.8 i 5.1)

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi metodami zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL z użyciem statyn o podobnej skuteczności. Z tego względu dawkę 80 mg symwastatyny należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z dużym ryzykiem powikłań sercowonaczyniowych, u których nie został osiągnięty efekt terapeutyczny przy zastosowaniu mniejszych dawek i u których spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg, którzy potrzebują dodatkowo działającego leku, należy stosować mniejszą dawkę symwastatyny lub alternatywną metodę leczenia z użyciem statyny o mniejszym potencjale interakcji (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 obarczonym 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.

Zaburzenia czynności białek transportujących

Zaburzenia czynności wątrobowych białek transportujących (OATP) mogą zwiększyć ekspozycję na kwas symwastatyny i ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdmiolizy. Zaburzenia czynności białek transportujących mogą wystąpić w wyniku hamującego działania spowodowanego interakcjami leków (np.: cyklosporyny) lub u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów nosicieli allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C), kodującego zmniejszoną aktywność białka OATP1B1, występuje zwiększona ekspozycja na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem wysokiej dawki symwastatyny (80 mg) ogólnie wynosi około 1%, bez przeprowadzania testów genetycznych.

W oparciu o wyniki badania SEARCH, u nosicieli homozygotycznego allelu C (CC) leczonych dawką 80 mg ryzyko miopatii wynosi 15% w pierwszym roku, podczas gdy u nosicieli heterozygotycznego allelu C (CT) 1,5%. U pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko wynosi odpowiednio 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli jest to możliwe, przed zastosowaniem dawki 80 mg symwastatyny, należy rozważyć przeprowadzenie badania na obecność allelu C jako elementu oceny stosunku korzyści do ryzyka i unikać stosowania wysokich dawek u nosicieli genotypu CC. Jednak stwierdzenie nieobecności tego genu w badaniu genotypu nadal nie wyklucza możliwości wystąpienia miopatii.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

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

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie

się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.

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

- podeszły wiek (≥ 65 lat),
- u kobiet,
- 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 należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną.

Podczas leczenia

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

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

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki miopatii martwiczej o podłożu immunologicznym (IMNM – ang. immune mediated necrotizing myopathy). Klinicznie choroba charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami.

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. Częstość występowania miopatii była większa u pacjentów, u których zwiększono dawkę do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1)

Okresowe pomiary stężenia CK są zalecane ponieważ mogą być przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak pewności, że takie monitorowanie może zapobiec wystąpieniu miopatii.

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

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

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi 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. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów, lub podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii oraz rabdomiolizy może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fasydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną to ryzyko może ulegać zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania symwastatyny z lomitapidem.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprawirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (leki zwiększające AUC ok. 5-cio krotnie lub więcej) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (należy rozważyć zastosowanie innej statyny). 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). Dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących symwastatynę z innymi fibratami, z wyjątkiem fenofibratu, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy również zachować ostrożność przy przepisywaniu fenofibratu łącznie z symwastatyną, ponieważ każda z tych substancji może spowodować miopatię w monoterapii.

Nie wolno jednocześnie stosować symwastatyny oraz ogólnoustrojowo podawanych form kwasu fasydowego; w tym w ciągu 7 dni od zaprzestania stosowania kwasu fasydowego. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fasydowego jest konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas trwania leczenia kwasem fasydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) po zastosowaniu połączenia statyn i kwasu fasydowego (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować o konieczności konsultacji z lekarzem w przypadku pojawienia się objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Leczenie statynami można kontynuować w ciągu 7 dni od czasu przyjęcia ostatniej dawki kwasu fasydowego.

W wyjątkowych okolicznościach kiedy konieczne jest zastosowanie kwasu fasydowego w postaci o przedłużonym uwalnianiu np. w leczeniu ciężkich zakażeń jednoczesne zastosowanie kwasu fasydowego i symwastatyny powinno odbyć się po starannym rozważeniu indywidualnej sytuacji pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę w skojarzeniu z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach przewyższających 40 mg na dobę z lomitapidem. (Patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących inne leki o umiarkowanym działaniu hamującym aktywność enzymu CYP3A4 z symwastatyną, w szczególności w większych dawkach ryzyko wystąpienia miopatii może być zwiększone. W przypadku jednoczesnego podawania symwastatyny z lekami o umiarkowanym działaniu hamującym aktywność enzymu CYP3A4 (leki zwiększające AUC ok. 2,5 krotnie) konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny. W przypadku diltiazemu, który należy do tej grupy leków zalecana dawka symwastatyny to 20 mg (patrz punkt 4.2).

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej – białka warunkującego oporność w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru and grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny. Nie badano jednoczesnego

podawania elbaswiru i grazoprewiru z symwastatyną; **jednakże, u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir, dawka produktu leczniczego Simvastatinum Accord nie powinna przekraczać 20 mg na dobę** (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania miopatii/rabdomiolizy związane z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i zmniejszających stężenie lipidów dawek niacyny (kwasu nikotynowego) (≥ 1 g/dobę), przy czym stosowanie ich w monoterapii może powodować miopatię.

W badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku) z udziałem pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, z dobrze kontrolowanym poziomem cholesterolu LDL, przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, nie stwierdzono zwiększenia korzystnego wpływu na układ krążenia po włączeniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Lekarze rozważający zastosowanie symwastatyny w terapii skojarzonej z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach zmniejszających poziom lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę powinni dokładnie rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia oraz dokładnie monitorować pacjentów pod kątem występowania bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz w przypadku zwiększania dawki obu produktów.

Ponadto, w tym badaniu częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg wynosiła około 0,24% w porównaniu do 1,24% u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg w skojarzeniu z kwasem nikotynowym i laropirantem w dawce 2000 mg + 40 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, z uwagi na fakt, że częstość występowania miopatii jest wyższa u osób pochodzących z Chin niż u pacjentów innych narodowości, nie zaleca się jednoczesnego podawania symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) pacjentom pochodzenia azjatyckiego.

Acypimoks pod względem budowy podobny jest do kwasu nikotynowego. Mimo, że acypomiks nie został przebadany, ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być podobne do niacyny.

Daptomycyna

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Simvastatinum Accord u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) oraz dalszych wskazówek dotyczących monitorowania. (Patrz punkt 4.5).

Wpływ na wątrobę

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

Zaleca się wykonywanie badań oceniających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg należy wykonać dodatkowy test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół

roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy pamiętać, że ALAT może pochodzić z mięśni, dlatego zwiększenie aktywności ALAT i kinazy kreatynowej może wskazywać miopatię (patrz powyżej *Miopatia/rabdomioliza*).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie śmiertelne oraz nie zakończone zgonem przypadki niewydolności wątroby u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeśli podczas leczenia symwastatyną wystąpią kliniczne objawy poważnego uszkodzenia wątroby i/lub hiperbilirubinemia lub żółtaczką należy natychmiast przerwać leczenie. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia symwastatyną jeśli nie poznana zostanie przyczyna.

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

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

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc będącej wynikiem przyjmowania niektórych statyn, zwłaszcza w długim okresie leczenia (patrz punkt 4.8). W związku z tą chorobą mogą wystąpić takie objawy jak duszności, kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, iż u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc należy przerwać leczenie statynami.

Dzieci i młodzież

Badania skuteczności i bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w drugiej fazie rozwoju lub powyżej wg. skali Tannera i dziewcząt co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną oraz tych leczonych placebo był na ogół podobny. **Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki większej niż 40 mg w tej populacji.** Podczas badania nie stwierdzono zauważalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe nastoletnich chłopców i dziewcząt oraz na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkt 4.2, 4.8. i 5.1). Powinno się udzielić porady w sprawie odpowiednich metod zapobiegania ciąży nastolatkom w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie prowadzono badań skuteczności i bezpieczeństwa w okresie leczenia dłuższym niż 48 tygodni u pacjentów poniżej 18 lat, stąd długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, psychiczne

i płciowe nie jest znany. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania symwastatyny u pacjentów poniżej 10 lat, u dzieci przed okresem dojrzewania oraz u dziewczynek przed pierwszą miesiączką.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Różne mechanizmy działania leków mogą przyczyniać się do potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG Co-A. Leki lub produkty ziołowe, które hamują szlaki niektórych enzymów (na przykład CYP3A4) i / lub białek transportujących (na przykład OATP1B) mogą zwiększać stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu i mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka miopatii / rabdomiolizy.

W celu uzyskania informacji na temat potencjalnych interakcji leków z symwastatyną i/lub ich wpływem na szlaki enzymów lub białek transportujących a także zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania lub zmiany schematów dawkowania należy zapoznać się z charakterystyką i ulotką dla pacjenta wszystkich przepisywanych jednocześnie produktów leczniczych.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej: *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.3 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.

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania miopatii/rabdomiolizy związane z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę).

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
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną

[np. nelfinawir] Nefazodon Kobicystat Boceprewir Telaprewir Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną
Niacyna (kwas nikotynowy) (≥ 1 g/dobę)	U pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną
Amiodaron Werapamil Diltiazem Amlodypina Elbaswir Grazoprewir	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Lomitapid	U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie stosować większej dawki symwastatyny niż 40 mg na dobę
Daptomycyna	Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4)
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje dotyczące inhibitorów CYP3A4

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

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

Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (leki zwiększające AUC ok. 5-cio krotnie lub więcej) jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (należy rozważyć zastosowanie innej statyny). Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

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

Cyklosporyna

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

Danazol

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

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego i (lub) OATP1B1 (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i symwastatyny jest przeciwwskazane.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może wzrosnąć podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo i statyn. Mechanizm tej interakcji (czy jest ona farmakokinetyczna, czy farmakodynamiczna) nie został poznany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących takie połączenie. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu. Jeśli zastosowanie kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo jest konieczne, należy przerwać podawanie symwastatyny przez okres leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

Amiodaron

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6 % pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego też nie należy przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron.

Antagoniści kanałów wapniowych

Werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania werapamilu jednocześnie z symwastatyną w dawkach 40 mg i 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 (lub) rabdomiolizy wzrasta podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu wraz z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z diltiazemem powoduje 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

Ryzyko wystąpienia miopatii wzrasta podczas stosowania amlodypiny jednocześnie z symwastatyną. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie symwastatyny z amlodypiną powoduje 1,6-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny.

Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie amlodypinę nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

Lomitapid

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy może być zwiększone w wyniku jednoczesnego podawania lomitapidu z symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.4), dlatego w przypadku pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dawka symwastatyny nie może przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie lomitapid.

Umiarkowane inhibitory koenzymu CYP3A4

Ryzyko miopatii może być zwiększone u pacjentów przyjmujących inne leki o umiarkowanym działaniu hamującym aktywność enzymu CYP3A4 jednocześnie z symwastatyną, szczególnie w większych dawkach (patrz punkt 4.4).

Inhibitory białka transportowego OATP1B1

Kwas symwastatyny jest substratem dla białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do podwyższonego stężenia kwasu symwastatyny w osoczu oraz podwyższonego ryzyka wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory białka warunkującego oporność w raku piersi (BCRP)

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP, w tym produktów leczniczych zawierających elbaswir lub grazoprewir, może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niacyna (kwas nikotynowy)

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania miopatii/rabdomiolizy związane z jednoczesnym stosowaniem niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu wraz z 20 mg symwastatyny spowodowało niewielki wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz 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.

Kolchicina

Istnieją doniesienia o występowaniu miopatii i rabdomiolizy na skutek jednoczesnego podawania kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną pacjentów przyjmujących te leki.

Daptomycyna

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna

W związku z tym iż ryfampicyna jest silnym induktorem cytochromu CYP 3A4 pacjenci poddawani długoterminowej terapii ryfampicyną (np. podczas leczenia gruźlicy) mogą doświadczyć obniżenia

skuteczności symwastatyny. W badaniach farmakokinetyki u zdrowych ochotników pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla kwasu symwastatyny zmniejszyło się o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też należy się spodziewać że 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

Stosowanie w czasie ciąży

Produkt Simvastatinum Accord jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie symwastatyną w okresie ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, 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 Simvastatinum Accord nie może być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzana jest ciąża. Leczenie produktem Simvastatinum Accord musi zostać przerwane w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Stosowanie w okresie karmienia piersią

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

Płodność

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność u człowieka. W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu symwastatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

Zaburzenia immunologiczne

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia psychiatryczne

Bardzo rzadko: bezsenność

Częstość nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego

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

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

Zaburzenia oka

Rzadko: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką.

Bardzo rzadko: śmiertelne i nie zakończone zgonem przypadki niewydolności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

Bardzo rzadko: polekowe zmiany liszajowate

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

* Badania kliniczne potwierdziły częste występowanie miopatii u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce >80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% do 0,02%) (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Bardzo rzadko: zerwanie mięśni

Częstość nieznana: tendinopatia, czasami powikłana przerwaniem ścięgna; immunozależna miopatia martwicza**

** Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM) – miopatii autoimmunologicznej, 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; biopsja mięśni wykazuje martwiczą miopatię bez istotnego zapalenia; poprawa następuje w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: ginekomastia

Częstość nieznana: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: astenia.

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

Badania diagnostyczne

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

Zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia frakcji HbA_{1c} hemoglobiny glikowanej oraz glukozy w surowicy na czczo po zastosowaniu statyn, w tym symwastatyny.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń poznawczych (np. utrata pamięci, zapomnianie, amnezja, zaburzenia pamięci, dezorientacja) związane ze stosowaniem statyn, w tym symwastatyny. Działania opisane w tych raportach były nieciężkie i ustępowały po przerwaniu podawania statyn, ze zmiennymi czasami do wystąpienia tych objawów (od 1 dnia do lat) oraz ich ustąpienia (mediana 3 tygodnie).

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

- Zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- 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

Podczas badań trwających 48 tygodni z udziałem dzieci i młodzieży (chłopcy w drugiej fazie rozwoju lub powyżej wg. skali Tannera i dziewczęta co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175) wykazano, iż profil bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów leczonych symwastatyną oraz tych leczonych placebo był na ogół podobny. Wpływ długotrwałego stosowania na dojrzewanie fizyczne, psychiczne i płciowe nie jest znany. Brak wystarczających, aktualnie dostępnych danych na temat leczenia dłuższego niż 1 rok (patrz punkt 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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania; maksymalna przyjęta dawka to 3,6 g. U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Kod ATC: C10A A01

Mechanizm działania

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest silnym inhibitorem reduktazy

3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewalonian. Jest to wczesny etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

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

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 znacznie zmniejszało ryzyko śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1 507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; $p = 0,0003$); powodowała zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; bezwzględne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Przyjmowanie symwastatyny zmniejszało także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nie prowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszała potrzebę wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomosty aortalno-wieńcowe lub przezskórna angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowych, odpowiednio o 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała o 25% ($p < 0,0001$) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wielośrodkowym, z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub u których wcześniej wystąpił zawał serca, otrzymywali leczenie złożone z diety, standardowych leków i podawano im symwastatynę w dawce 20 mg – 40 mg/dobę ($n = 2 221$) albo placebo ($n = 2 223$) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko

śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz z potwierdzonym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu (o 28%) zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia). Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

W Badaniu Efektywności Dodatkowego Obniżenia Poziomu Cholesterolu i Homocysteiny (SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do dawki 20 mg (średni czas trwania obserwacji 6,7 lat) na duże zdarzenia naczyniowe (MVE, definiowane jako zakończona zgonem choroba wieńcowa serca, nie zakończony zgonem zawał serca, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, zakończony zgonem lub nie zakończony zgonem udar mózgu, procedura rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów z przebyłym zawałem serca. Nie odnotowano znaczących różnic w ilości incydentów MVE pomiędzy oboma grupami; symwastatyną 20 mg (n = 1553; 25,7 %) w porównaniu do symwastatyny 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR (odsetek ryzyka) 0,94, 95 % CI (przedział ufności): 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica poziomu cholesterolu LDL pomiędzy dwoma badanymi grupami wyniosła $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Profil bezpieczeństwa w obu grupach był podobny – poza faktem, że ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę wynosiło 1,0%, natomiast dla pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg na dobę – 0,02%. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w ciągu pierwszego roku leczenia. Ryzyko wystąpienia miopatii wynosiło około 0,1% na każdy kolejny rok leczenia.

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 tygodni) 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 nieznane.

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 tylko u dorosłych. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci i młodzieży.

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

Wydalenie

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu jest beta hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity.

Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalone z moczem, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu.

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

Kwas symwastatyny jest aktywnie wprowadzany do hepatocytów przez białko transportujące OATP1B1. Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej BCRP.

Szczególne grupy pacjentów

Polimorfizm genu SLCO1B1

U pacjentów posiadających allel genu SLCO1B1 (c.521T> C) stwierdza się mniejszą aktywność białka OATP1B1. Średnia ekspozycja (AUC) na główny czynny metabolit, kwas symwastatyny, wynosi 120% u heterozygot z allelem C (CT) i 221% u homozygot (CC) wobec 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 kwas symwastatyny, co może prowadzić do zwiększenia 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, stwierdzono, że dla ludzi

nie występuje inne zagrożenie poza tym, jakie 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

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E 320)

Kwas askorbowy

Kwas cytrynowy jednowodny

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

10 mg, 20 mg:

Opadry Pink 20A54239:

Hypromeloza 6 cP

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

40 mg:

Opadry Pink 20A54211:

Hypromeloza 6 cP

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata

Butelki: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (blistry) PVC/PE/PVDC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium.

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

Tabletki powlekane Simvastatinum Accord dostępne są także w butelkach HDPE zawierających 250, 500 lub 1000 tabletek (opakowania przeznaczone wyłącznie do użytku szpitalnego).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15550, 15551, 15552

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

14.05.2009/ 08.11.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.02.2021