

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIMVACOR, 10 mg, tabletki powlekane

SIMVACOR, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera odpowiednio 10 mg, lub 20 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna:

1 tabletkę powlekana 10 mg zawiera 30,85 mg laktozy jednowodnej

1 tabletkę powlekana 20 mg zawiera 61,69 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, u których metody leczenia nefarmakologicznego okazały się nieskuteczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Ścisłe wg wskazań lekarza; jeżeli lekarz nie zaleci inaczej zwykle stosuje się doustnie, początkowo 10 mg raz na dobę wieczorem. W razie konieczności dawkę produktu leczniczego można zwiększyć stopniowo, w odstępach czterotygodniowych, do maksymalnej dawki 40 mg na dobę wieczorem. W trakcie leczenia należy przestrzegać diety niskocholesterolowej.

##### Dzieci i młodzież

Simvacor nie jest zalecany u dzieci i młodzieży.

#### 4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 050 pacjentów było leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) leczonych było przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,02%, 0,08% i 0,53% 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.

##### 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 5. a najpóźniej po 7. 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 (> 70 lat),
- 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. 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.

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

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów, niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) lub podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii wzrasta również nieznacznie podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg. Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny. Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty lub niacynę w dawkach zmniejszających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę). Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści leczenia przewyższają ryzyko jednoczesnego podania tych leków.

Należy bardzo starannie rozważyć korzyści jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), niacyną, cyklosporyną lub danazolem wobec potencjalnego ryzyka takich połączeń (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

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

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

Wpływ na wątrobę

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie powyżej

górną 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.

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.

#### **Produkt leczniczy Simvacor zawiera laktozę.**

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów i niacyny (kwas nikotynowy) ( $\geq 1$  g/dobę). Ponadto, interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej: *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Nie ma dostępnych danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów.

#### Interakcje farmakokinetyczne

W tabeli poniżej wymieniono zalecane środki ostrożności dotyczące interakcji między lekami (dalsze szczegóły zawarte są w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

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

<b>Leki wchodzące w interakcje</b>	<b>Zalecane środki ostrożności</b>
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną

Nefazodon	
Gemfibrozyl	Unikać, ale jeśli zastosowanie jest konieczne, nie należy stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Cyklosporyna Danazol Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) Niacyna ( $\geq 1$ g/dobę)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Amiodaron Werapamil	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Diltiazem	Nie stosować dawki większej niż 40 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować pacjentów. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

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

#### Interakcje 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 inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV i nefazodon. 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.

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

#### Cyklosporyna

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

#### Danazol

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

#### Gemfibrozyl

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

### Amiodaron lub werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu lub werapamilu jednocześnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6 % pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Analiza dostępnych badań klinicznych wskazuje na około 1 % przypadków miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg i werapamil. 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 amiodaron lub werapamil dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę, chyba, że przewidywana korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

### Diltiazem

Analiza dostępnych badań klinicznych wskazuje na około 1 % przypadków miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się przy jednoczesnym stosowaniu diltiazemu (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, o ile korzyści z leczenia nie przeważają nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.

### Kwas fusydowy

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

### Sok grejpfrutowy

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

### 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**

##### ***Stosowanie w czasie ciąży***

Nie należy stosować produktu leczniczego Simvacor 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 trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży symwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycza 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 Simvacor nie może być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie produktem leczniczym Simvacor należy przerwać 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 Simvacor nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

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

Brak jest informacji dotyczących negatywnego wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy, o czym donoszono po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, uszeregowano w oparciu o częstość ich występowania, w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS i 4S z udziałem odpowiednio 20 536 i 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 leczniczego, 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) włączając pojedyncze przypadki.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

#### Zaburzenia układu nerwowego

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

#### 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/żółtaczk.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: miopatia, rabdomioliza (patrz punkt 4.4), bóle mięśniowe, kurcze mięśni.

#### 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.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

#### 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 181 C

02 – 222 Warszawa

Tel.: 22 49 21 301

Faks: 22 49 21 309



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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

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

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktone, 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 mewanonian. 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 prowadzący do zmniejszenia stężenia LDL przez symwastatynę 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 tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

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

W badaniu HPS (ang. Heart Protection Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną u 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%];  $p = 0,0005$ ; 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 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 wielośrodkowym, 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% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz z potwierdzonym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu (o 28%) zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia). Pomędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

#### 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%).

## **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.

#### *Wchłanianie*

Symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyty następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyty w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej.

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

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

### *Dystrybucja*

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

### *Wydalenie*

Symwastatyna jest substratem 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.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Butylohydroksyanizol (E 320)  
Magnezu stearynian  
Otoczka:  
Hypromeloz  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek E 171  
Laktoza jednowodna  
Żelaza tlenek czerwony E 172

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie stwierdzono.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Tabletki 10 mg i 20 mg:  
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Simvacor, 10 mg, 20 mg, tabletki powlekane:

Blistry z folii PCV/Al lub OPA/Al/PCV//Al lub pojemniki z tworzywa sztucznego (PE) w tekturowym pudełku.

28 szt. – 4 blistry po 7 szt.

30 szt. – 1 blister po 30 szt.

30 szt. – 3 blistry po 10 szt.

30 szt. – 1 pojemnik po 30 szt.

40 szt. – 4 blistry po 10 szt.

50 szt. – 5 blistrów po 10 szt.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

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

9835 (Simvacor, 10 mg)

9836 (Simvacor, 20 mg)

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

02.04.2003 r./18.06.2007 r. (Simvacor, 10 mg)

31.03.2003 r./18.06.2007 r. (Simvacor, 20 mg)

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